

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I  
U.E.R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS CARREL

---

ANNEE 1980

N° 130

---

RACHITISME VITAMINO RESISTANT  
HYPOPHOSPHATEMIQUE,  
SENSIBLE AU 1,25 DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL  
(A propos d'un cas observé à l'âge adulte)

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

et soutenue publiquement le 3 Avril 1980

pour obtenir

le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

CONFAVREUX Elisabeth  
née DEVIC

née le 27 Février 1952

à LYON (6<sup>e</sup>)



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I  
FACULTÉ DE MÉDECINE - LYON

Année 1984 - 1985

RACHISME VITAMINO RÉSISTANT  
HYPOPHOSPHATÉMIQUE  
SENSIBLE AU 1,25 DIHYDROXYCHOLECALCIFÉROL  
(A propos d'un cas observé à l'âge adulte)

THÈSE

présentée par

LEONARD CLAUDE BERNARD - LYON I

en vue de l'obtention du D.E.S. de Médecine

Spécialité de Médecine

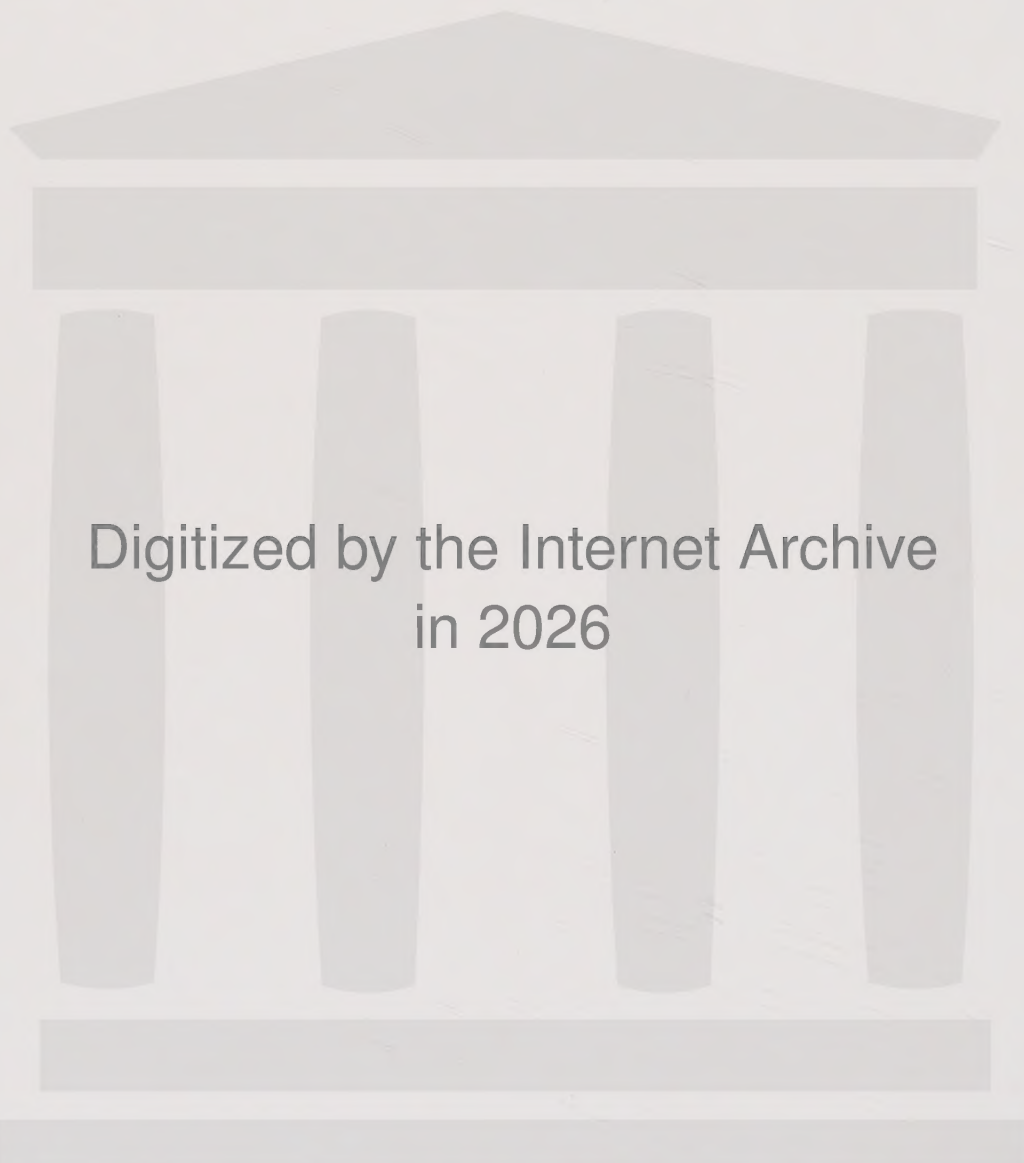
à l'Université Claude Bernard de Lyon I

1985

CONFÉRENCE DIABÈTE  
et OSE

Le 12 Mars 1985

Signature



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554205\\_0002](https://archive.org/details/IA41554205_0002)

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I**  
**U.E.R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS CARREL**

---

ANNEE 1980

N°

---

**RACHITISME VITAMINO RESISTANT**  
**HYPOPHOSPHATEMIQUE,**  
**SENSIBLE AU 1,25 DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL**  
**(A propos d'un cas observé à l'âge adulte)**

**THESE**

**présentée à**

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I**

**et soutenue publiquement le 3 Avril 1980**

**pour obtenir**

**le grade de DOCTEUR EN MEDECINE**

**par**

**CONFAVREUX Elisabeth**  
**née DEVIC**

**née le 27 Février 1952**

**à LYON (6<sup>e</sup>)**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I  
FACULTE DE MEDECINE ALPHONSE KARR

ANNEE 1982 - 1983

RACHITISME VITAMINIQUE RESISTANT  
HYPOPHOSPHATEMIQUE  
SENSIBLE AU 1,25 DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL  
(A propos d'un cas observé à l'âge adulte)

THESE



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

et soumise publiquement le 2 Avril 1983

pour obtenir

le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

CONFAVREUX Elisabeth

née DEVIC

née le 27 Février 1952

à LYON (69)

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ - PROFESSEUR GERMAIN D.

PREMIER VICE-PRÉSIDENT - PROFESSEUR ELBAZ E.

=====

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL - M. RAMBAUD J.

=====

## UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

### ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - PROFESSEUR R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - PROFESSEUR ZECH P.

LYON NORD - DOCTEUR MINAIRE Y. (MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ)

SUD OUEST - PROFESSEUR NORMAND J.

=====

BIOLOGIE HUMAINE - DOCTEUR REVILLARD J. P. (MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ)

TECHNIQUES DE READAPTATION - PROFESSEUR MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - PROFESSEUR BIZOLLON C. A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - PROFESSEUR PARRET J.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - PROFESSEUR PICARD P.

PHYSIQUE - PROFESSEUR DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - MADAME VARAGNAT A. MAÎTRE ASSISTANTE

SCIENCES DE LA NATURE - PROFESSEUR LEMOIGNE Y.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - MLE LE PROFESSEUR WORBE JEANNE-FRANÇOISE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 - PROFESSEUR VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 - PROFESSEUR GALLET DIRECTEUR ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET GUY - ASTRONOME ADJOINT

PHYSIQUE NUCLEAIRE - PROFESSEUR GUSAKOW M.

U. E. R. DE MECANIQUE - PROFESSEUR COMTE-BELLOT GENEVIÈVE

=====



**1<sup>ER</sup> CYCLE :**

**ANATOMIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN BOUCHET**

**HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE-BIOLOGIE :**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR CHRISTIAN GIROD**

**CHIMIE-BIOCHIMIE-STRUCTURALE : MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE NOFRE**

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**BIOCHIMIE MEDICALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-ANDRÉ BERTRAND**

**MATHEMATIQUES-STATISTIQUES : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SITE**

**PHYSIOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL PELLET, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL SCHMITT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL BERGER**

**PSYCHOLOGIE MEDICALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GUYOTAT**

**SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE :**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS ROCHE**

**2<sup>ÈME</sup> CYCLE :**

**ANATOMIE PATHOLOGIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL TOMMASI**

**MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT LOIRE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**BACTERIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FLEURETTE**

**CANCEROLOGIE : MADAME LE DOCTEUR CHEIX**

**CARDIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE DELAHAYE**

**MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BEAUNE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**CHIRURGIE CARDIAQUE : MONSIEUR LE DOCTEUR GÉRARD CHAMPSAUR**

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**CHIRURGIE DIGESTIVE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MAILLET**

**CHIRURGIE INFANTILE : MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE DAUDET,**

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ**

**CHIRURGIE OSSEUSE-ORTHOPÉDIQUE :**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES DE MOURGUES**

**MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-JACQUES COMTET MAÎTRE DE CONFÉRENCES AG.**

**CHIRURGIE VASCULAIRE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DESCOTES**



DERMATOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR PERROT MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION : MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS BERTHEZENE  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

GASTRO-ENTEROLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DESCOS  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

GENETIQUE GENERALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL HERMIER

GYNECOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES ROCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR ALAIN BREMOND , MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

HEMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-JACQUES VIALA

HEMOBIOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR DECHAVANNE MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

HYGIENE : MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-CLAUDE MONIER MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

MALADIES INFECTIEUSES : MONSIEUR MAURICE GIROUD  
PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL DE GRÂCE

MEDECINE EXPERIMENTALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ MORNEX

MEDECINE LEGALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS ROCHE

MEDECINE DU TRAVAIL : MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES BOURRET

NEPHROLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES FISCHER  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT DERUTY, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

NEUROLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL DEVIC

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL TROUILLAS, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

OBSTETRIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ GARMIER

OPHTALMOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MARTIN

PARASITOLOGIE : MADEMOISELLE LE DOCTEUR MADELEINE MOJON  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PEDIATRIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FRANCOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DAVID , MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PHARMACOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-CLAUDE EVREUX  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER TOURAINE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE BERNARD MAÎTRE DE CONFÉRENCES AG.

PSYCHOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GUYOTAT

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL MARIE-CARDINE MAITRE DE CONFÉRENCES A

RADIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR EDOUARD PINET

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BUFFARD, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CHOLLAT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

RHUMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MEUNIER



SEMEIOLOGIE CHIRURGICALE : MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES VIGNAL  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

SEMEIOLOGIE MEDICALE : MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES ORGIAZZI  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

STOMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUMAS

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE :  
MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL EYSSETTE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

TRAUMATOLOGIE-CHIRURGIE GENERALE : MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES SPAY  
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ  
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE TISSOT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

URGENCE-REANIMATION : MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND DELEUZE  
MADAME LE DOCTEUR SUZANNE ESTANOVE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

UROLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL PERRIN, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

=====



Examineurs.

Président : Professeur E. LEJEUNE  
Assesseurs : Professeur R. FRANÇOIS  
Professeur M. BOUVIER  
Professeur P. MEUNIER



A Christian

A Cyril

A mes parents

La profonde affection que nous leur portons  
n'a d'égal que notre admiration.

A ma famille

A mes amis



A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Edouard LEJEUNE

Nous sommes confuse et touchée des heures qu'il nous a consacrées. Nous lui devons notre orientation Rhumatologique, et cette thèse dont il a bien voulu nous confier le sujet est le témoignage de sa bienveillante confiance.

Il nous a séduite par la clarté de son enseignement, l'exigeante objectivité de son examen, son calme lors de la décision : il veut, dans une lignée qui lui est chère, maintenir la clinique loin de toutes faciles constructions arbitraires.

A ces motifs de profonde reconnaissance, qu'il nous permette d'en joindre d'autres plus personnels et bien précieux.



A nos juges

A Monsieur le Professeur René FRANÇOIS

En nous donnant ses documents, sa science, ses heures, tel un cadeau, il n'a jamais paru que se réjouir, sans un instant songer au temps dépensé et à la peine du travail accompli.

A son accueil, ce sont des souvenirs de soleil et d'océan qui revivent..., le savoir dans notre jury, c'est trouver un certain regard familial.

Qu'il accepte ce témoignage de notre admiration pour le Médecin et l'Enseignant dont nous gardons un souvenir enchanté.

A Monsieur le Professeur Maurice BOUVIER

Nous n'avons pas eu le plaisir d'être son élève. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans notre jury.



A Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER

Nous apprécions mieux chaque jour la chance qui nous a été donnée de le connaître. Il a le don d'éveiller la curiosité, même du néophyte, sur les aspects aussi nouveaux qu'attrayants d'une spécialité à laquelle l'essor de l'Histomorphométrie donne une ampleur nouvelle.

Qu'il soit remercié pour sa patiente bienveillance à notre égard et la cordialité de son accueil.



A Monsieur le Professeur Georges VIGNON

Nous n'avons pas le privilège qu'il siége dans notre jury, mais nous avons celui d'être accueillie dans son service.

Nous admirons la vivacité et la sûreté de son jugement, la rigueur et l'élégance de son esprit, l'ampleur de sa culture, qui nous paraissent la concrétisation d'une tradition.

Sa courtoisie, sa souriante affabilité, que teinte volontiers une subtile ironie, savent créer un climat.

Par delà, nous comprenons combien il fut cher à notre grand-père, et que les liens établis soient demeurés.



A Monsieur le Docteur Guy LLORCA

Ce travail, qui est aussi le sien, nous a permis d'apprécier sa rigueur scientifique et l'étendue de ses connaissances. A un enthousiasme communicatif dans son enseignement, il allie une disponibilité très précieuse, dont nous lui sommes reconnaissante.

Qu'il trouve là un témoignage de notre admiration.



A Madame S. Droguet,

dont la patience et le dévouement ont été,  
une fois encore, mis à rude épreuve.

A Mademoiselle Claude Girard,

dont nous avons apprécié l'efficacité  
souriante et réconfortante.



RACHITISME VITAMINO-RESISTANT HYPOPHOSPHATEMIQUE,  
SENSIBLE AU 1-25 DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL.

(à propos d'un cas observé à l'âge adulte)



# ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE

|                                          |   |                                                      |
|------------------------------------------|---|------------------------------------------------------|
| R V R                                    | = | Rachitisme Vitamino-Résistant                        |
| 25 OH D <sub>3</sub>                     | = | 25 hydroxycholécalfcéférol                           |
| 1-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>    | = | 1-25 dihydroxycholécalfcéférol                       |
| 24-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>   | = | 24-25 dihydroxycholécalfcéférol                      |
| 1-24-25 (OH) <sub>3</sub> D <sub>3</sub> | = | 1-24-25 trihydroxycholécalfcéférol                   |
| 1 α OH D <sub>3</sub>                    | = | 1 α hydroxycholécalfcéférol                          |
| i P T H                                  | = | Parathormone immunoréactive,<br>fraction C terminale |
| Ca                                       | = | Calcium                                              |
| Ca <sub>S</sub>                          | = | Calcémie                                             |
| P                                        | = | Phosphore                                            |
| P <sub>S</sub>                           | = | Phosphorémie                                         |
| P <sub>i</sub>                           | = | Phosphore inorganique                                |
| S E M                                    | = | écart type à la moyenne                              |



## I. INTRODUCTION



Un cas d'ostéomalacie hypophosphatémique, séquelle d'un rachitisme résistant aux doses massives de vitamine D<sub>2</sub> (Stérogyl<sup>x</sup>), à la Calcamine<sup>x</sup>, au 25 OH D<sub>3</sub> (Dédrogyl<sup>x</sup>) a guéri par l'administration de 1-25 Dihydroxycholécalférol<sup>1</sup> à doses physiologiques. Cette seule constatation thérapeutique démontre l'originalité de ce document, que Monsieur LEJEUNE a eu l'obligeance de nous confier.

Nous envisagerons successivement :

- l'exposé de notre observation;
- un bref rappel historique des connaissances sur les rachitismes dits "vitamino-résistants" et la découverte des métabolites actifs de la vitamine D;
- les mécanismes actuellement admis de l'action et de la régulation de la vitamine D;
- la description clinique, radiologique, biologique des "R V R" et la situation nosologique de notre observation;
- l'essai d'interprétation pathogénique des formes classiques, de notre cas, et une étude critique des critères de classification des R V R;
- les moyens thérapeutiques et leurs indications en fonction des données physio-pathologiques des rachitismes et ostéomalacies vitamino-résistants.

---

1. 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, qui nous a été aimablement procuré par le Laboratoire ROCHE S.A.

R O 21-5535, capsule à 0,5 mcg.

Actuellement commercialisé en Suisse sous le nom de Rocaltrol<sup>x</sup>.



C H A P I T R E    I I

---

OBSERVATION PERSONNELLE.



Mademoiselle Bernadette R..., née le 14 mars 1950, est hospitalisée le 8 juillet 1974, à l'âge de 24 ans, à l'Hôpital des Charpennes, service du Professeur LEJEUNE (observation n° 2970), pour nanisme et déformations osseuses, séquelles d'un rachitisme sévère de l'enfance.

Aucun cas semblable n'est à signaler dans sa famille : ses parents, ses 4 frères et 3 soeurs sont tous de taille normale; leur phosphorémie est normale.

— Les premières manifestations du rachitisme sont notées à l'âge de 2 ans devant un retard staturo-pondéral et des images radiologiques déjà évocatrices, avec un élargissement des métaphyses tibiales et fémorales et une incurvation diaphysaire des mêmes os. Un traitement vitaminique D (les doses reçues n'ont pu être précisées) et une exposition aux rayons U V ne peuvent influencer ce rachitisme.

— De l'âge de 9 ans à 13 ans, deux séries d'ostéotomies de redressement sur les deux fémurs et les deux tibias se soldent par des échecs, avec aggravation de l'incurvation des membres inférieurs à chaque essai de reprise de la marche. Une greffe osseuse pour "pseudarthrose" s'avère nécessaire. Les clichés radiographiques pratiqués en 1959, à l'âge de 9 ans, précisent l'aggravation du rachitisme, avec l'apparition de fissures de Looser-Milkman sur les diaphyses fémorales (cliché n° 1), d'un aspect grillagé des épiphyses et d'une tendance à la coxa vara; à 15 ans, les fissures sont majeures, créant une véritable solution de continuité de l'os, les épiphyses fémorales et humérales prennent un aspect franchement dysmorphique, et le bassin se déforme.



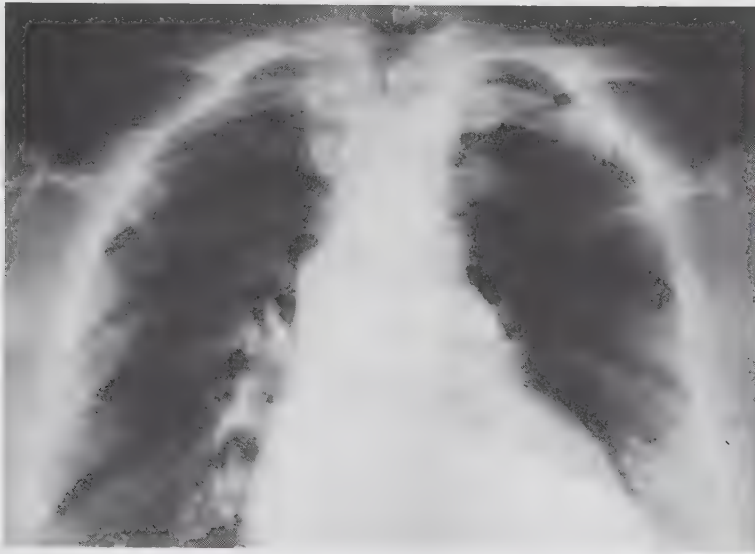
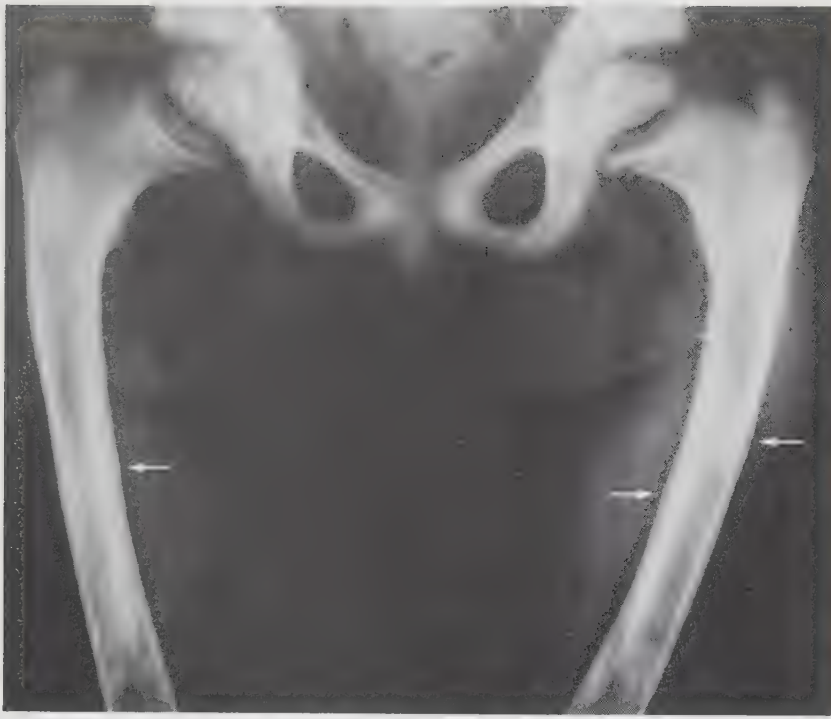
— A l'entrée dans le service, la malade est confinée au lit.

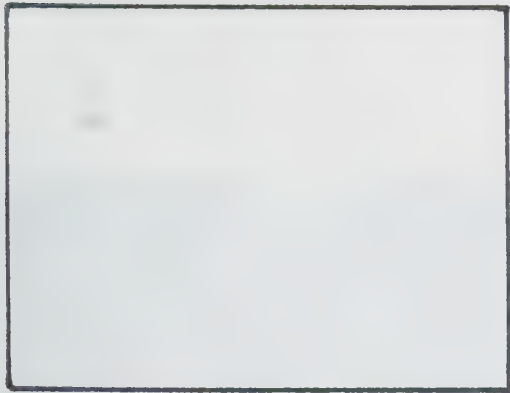
L'examen révèle l'association de deux types de manifestations cliniques, avec :

- . une ostéomalacie sévère, avec douleurs osseuses diffuses et faiblesse musculaire, réalisant un tableau pseudo myopathique;
- . un dysmorphisme très particulier, avec une cyphoscoliose majeure, des déformations du bassin et du thorax, que les clichés radiologiques permettront de préciser (clichés n° 2, 3, 4), de même qu'une brièveté et une incurvation des membres, plus particulièrement marquée sur les fémurs et les tibias, l'ensemble responsable d'un nanisme (1 m,26) dont l'aspect dysharmonieux rappelle celui de l'achondroplasie.

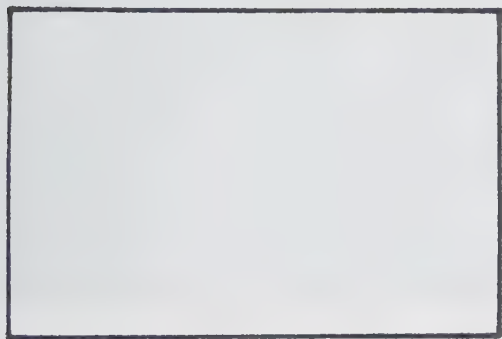
Les images radiologiques confirment cette dualité clinique, avec :

- . de très nombreuses fissures de Looker Milkman, tant radiales que cubitales et fémorales, prenant à ce niveau une importance telle qu'elles réalisent de véritables fractures (clichés n° 5, 6);
- . des déformations du squelette, avec des avant-bras courts, trapus et incurvés, des membres inférieurs véritablement arciformes, des côtes larges à obliquité presque inverse, des têtes humérales en massue, des clavicules trapues, une coxa vara bilatérale, enfin une colonne cyphoscoliotique surmontant un bassin déformé en classique image de coeur de carte à jouer (clichés n° 2, 3, 4);

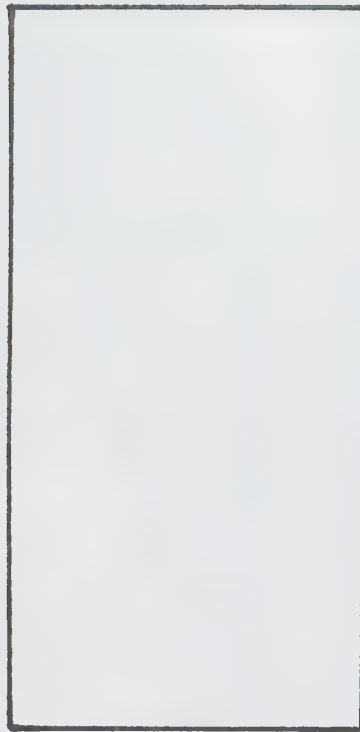




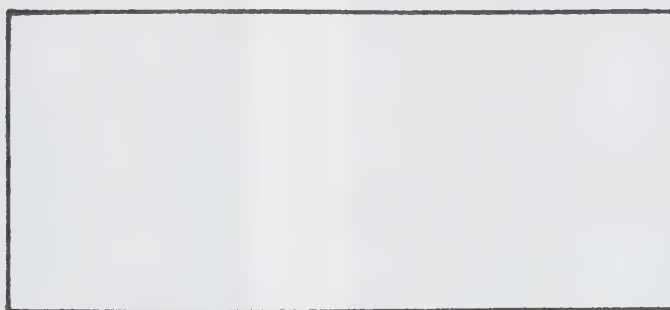
N° 1 - Aspect des fémurs de face à l'âge de 9 ans.  
On constate l'incurvation diaphysaire débutante et déjà la présence des fissures de LOOSER MILKMAN



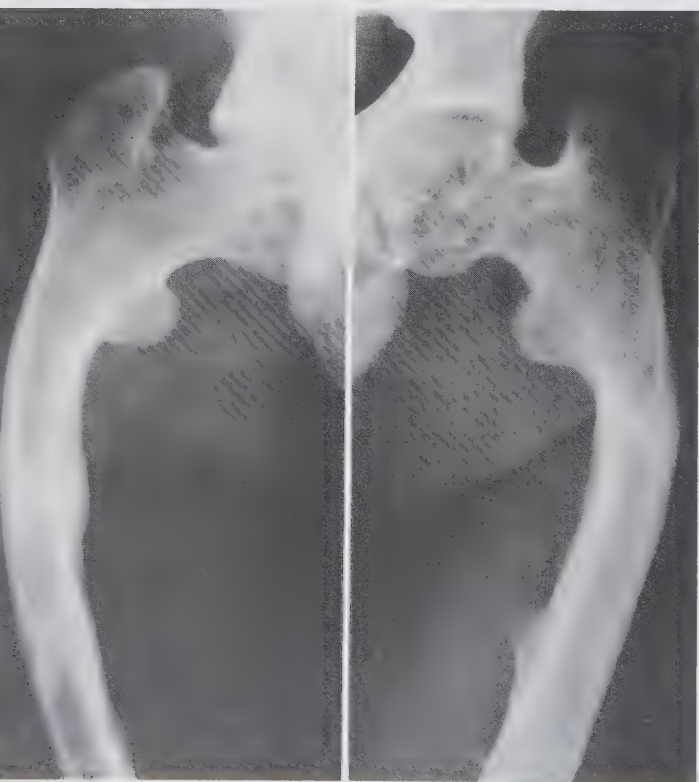
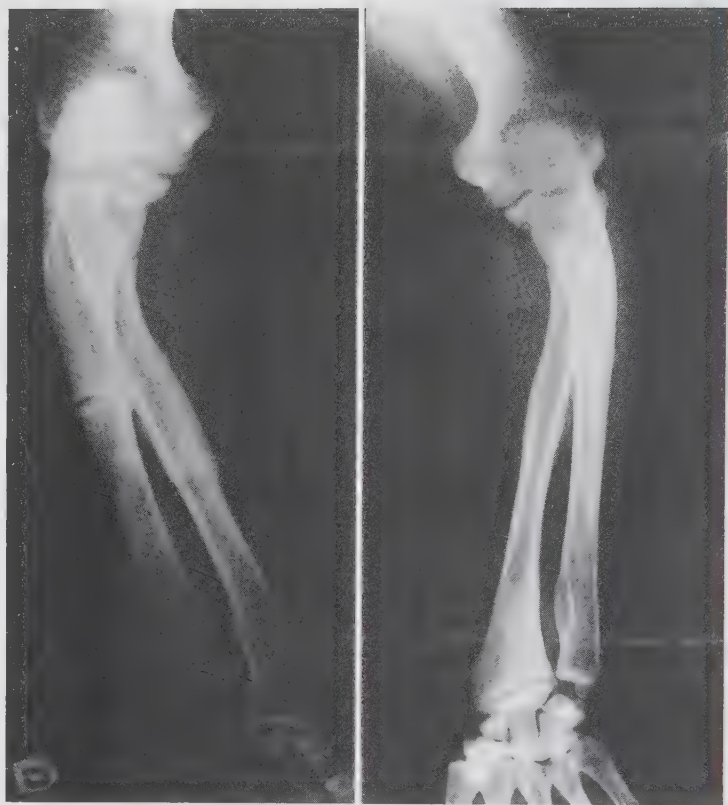
N° 2 - Aspect du thorax de face à 24 ans montrant les déformations costales et la scoliose.



N° 4 - Aspect du rachis lombaire de face montrant la scoliose majeure à l'âge de 24 ans.



N° 3 - Aspect du bassin de face à 24 ans avec son importante déformation caractéristique et la coxa vara bilatérale.



Cliché n° 5

- Aspect des fémurs de face à 24 ans avec incurvation importante et fissures de LOOSER MILKMAN majeures.

Cliché n° 6

- Aspect des avant-bras avec incurvation et fissures de LOOSER MILKMAN majeures.

Cliché n° 7

- Aspect des fémurs après traitement par le  $1-25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  montrant la soudure totale des fissures

Cliché n° 8

- Aspect des avant-bras après traitement par le  $1-25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  montrant la soudure totale des fissures.



. il faut en revanche souligner l'aspect parfaitement normal des extrémités (pieds et mains), du crâne et des dents.

Par ailleurs, la puberté a été normale à 10 ans, l'âge osseux est conforme à l'âge réel, il n'existe pas de retard intellectuel.

Les premières explorations phosphocalciques montrent une calcémie normale (94 mg/litre), une phosphorémie très abaissée (20 mg/litre), une légère augmentation des phosphatases alcalines (5,6 U B), une calciurie basse (68,6 mg/24 heures), une phosphaturie à 537,2 mg/24 heures), relativement élevée par rapport à la phosphorémie, une hydroxyprolinurie normale (43,8 mg/24 heures), une discrète augmentation de  $i$  P T H (76 mEq/ml), et enfin un taux de 25 OH D<sub>3</sub> bas, à 4 ng/ml, avant tout traitement.

Le dosage de  $i$  P T H immunoréactive a été déterminé par méthode radio-immunologique, en utilisant un anticorps de lapin, antifragment carboxy-terminal de la P T H. Une parathormone bovine (b P T H) purifiée a été utilisée comme standard. La valeur moyenne normale chez l'adulte est de  $645 \pm 236$  pg/ml, soit 450 à 1450 ng/litre, ou inférieure à 50 mEq/ml (ARNAUD et coll., 1971 (175 bis)).

Le dosage de 25 OH D<sub>3</sub> est réalisé par méthode radio-compétitive, en utilisant une protéine liante purifiée extraite de reins de rats ou de poulets carencés, selon la technique mise au point par HADDAD et CHYU en 1971 (170). Les taux chez l'adulte varient de 11 à 35 ng/ml, ou 28 à 88 nanomol/litre.



TABLEAU N° I

| TABLEAU RECAPITULATIF DES VALEURS MOYENNES $\pm$ S E M DES PRINCIPAUX<br>PARAMETRES DU BILAN PHOSPHOCALCIQUE EVALUES AVANT TOUT TRAITEMENT |                                     |                            |                      |                         |                             |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|--|
| Paramètres sanguins                                                                                                                        |                                     |                            | Paramètres urinaires |                         |                             |  |
|                                                                                                                                            | Valeurs<br>normales                 | Avant<br>traitement        |                      | Valeurs<br>normales     | Avant<br>traitement         |  |
| Ca s                                                                                                                                       | 97 mg/l<br>$\pm$ 5                  | 94,16<br>$\pm$ 0,6<br>n=6  | Ca u                 | 175 mg/24h<br>$\pm$ 75  | 84,5<br>$\pm$ 17,1<br>n=6   |  |
| Pi s                                                                                                                                       | 35 mg/l<br>$\pm$ 5                  | 24,25<br>$\pm$ 2,46<br>n=6 | Pi u                 | 600 mg/24h<br>$\pm$ 250 | 520,6<br>$\pm$ 101,1<br>n=6 |  |
| Phosphatases<br>alcalines                                                                                                                  | 5 U B                               | 5,8<br>$\pm$ 0,2<br>n=3    | OH<br>Proline        | 40 mg/24h<br>$\pm$ 15   | 43,8                        |  |
| i P T H                                                                                                                                    | 50 mEq/l ou<br>645 $\pm$ 236 pg/l   | 76                         | T R P                | 90%<br>$\pm$ 3          | 83                          |  |
| 25 OH D <sub>3</sub>                                                                                                                       | 11-35 ng/ml ou<br>28 à 88 nanomol/l | 4                          | clearance<br>du P    | 10 ml/mn<br>$\pm$ 5     | 20                          |  |

n = nombre de dosages lorsqu'ils ne sont pas uniques.



Le reste du bilan biologique ne révèle :

- . aucune altération de la fonction rénale : iono normal (Na = 141 mEq/litre; K = 4,4 mEq/litre; Cl = 107 mEq/litre; R A = 27 mEq/litre; Protéines totales = 76 g/litre; urée = 0,41 g/litre; hémato-crite = 40%); créatinémie = 6 mg/litre; clearance de la créatinine = 114 mg/mn; absence d'amino-acidurie et de glycosurie;
- . aucun trouble de l'absorption digestive, avec courbe d'H G P normale (témoin = 0,88 g/litre; 1,62 g/litre à 30 mn; 1,48 g/litre à 1 h.; 1,10 g/litre à 2 h.; 0,96 g/litre à 3 h.); un test au D xylose à 19%; un taux de graisses fécales à 3,7%;
- . aucune anémie ni macrocytose à la numération et formule sanguine normale (G R = 4.150.000; G B = 4.500; H b = 14,7 g/litre; plaquettes = 225.000; V G M = 94);
- . aucune anomalie du bilan hépatique : prothrombine = 92%; cholestérol = 1,76 g/litre; 5' nucléotidases = 5,2 UI; fer sérique = 95  $\mu$ g/100 ml, avec une I B C à 280 et un coefficient de saturation à 34%; taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> à 270 pg/ml (normal de 200 à 800) et de la D L Méthionine à 10,8  $\mu$ g/ml (normal de 8,7  $\pm$  2,5); les folates dans le sérum à 5,3 ng/ml (normal à 9,2  $\pm$  4,2), dans le sang total à 167,6 ng/ml (normal à 129  $\pm$  35), dans les hématies à 421,4 ng/ml (normal à 325  $\pm$  90);
- . la magnésémie est à 17,5 mg/litre (normal de 17 à 25 mg/litre) : la V S est à 14 mm à la première heure; enfin, les coprocultures sont négatives.



L'étude histologique quantitative (Professeur P. MEUNIER et Madame C. EDOUARD<sup>1</sup>) d'une première biopsie osseuse (septembre 1974) en crête iliaque avec double marquage par la tétracycline, confirme l'ostéomalacie, et permet d'une part, d'en juger l'importance par l'étude des paramètres histo-morphométriques (cf. Tableau n° II) :

- . augmentation considérable de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde;
- . absence de marquage de la plupart des fronts de calcification;
- . et, au niveau des rares fronts marqués, vitesse de calcification pratiquement nulle;

et d'autre part de conclure : "aspect d'ostéomalacie majeure, morphologique et dynamique; l'hyperparathyroïdie secondaire semble inefficace au niveau des ostéoclastes du fait de l'extension considérable des surfaces ostéoïdes".

TABLEAU N° II

|                                                           | Valeurs normales<br>pour l'âge et le sexe | Avant traitement<br>septembre 1974 |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Volume trabéculaire osseux %                              | 23,5 ± 5,8                                | 16                                 |
| Surfaces trabéculaires de<br>résorption ostéoclastiques % | 3,6 ± 1,1                                 | 2,2                                |
| Volume ostéoïde trabéculaire %                            | 2,1 ± 1,4                                 | 63,7                               |
| Surfaces ostéoïdes<br>trabéculaires %                     | 11 ± 6,8                                  | 96,4                               |
| Indice d'épaisseur de<br>l'ostéoïde (vol/surface)         | 19,8 ± 3,1                                | 66                                 |
| Vitesse de calcification (p/j)                            | 0,72 ± 0,12                               | 0 - 0,02                           |

1. Laboratoire de Recherches sur l'Histodynamique osseuse, Faculté Alexis Carrel, Rue Guillaume Paradin, 69008, LYON, FRA INSERM n° 44.



Dans un premier temps, un traitement par 8.000, puis par 16.000 UI/jour de vitamine D<sub>2</sub> (Stérogyl<sup>®</sup>) est institué pendant six mois. Aucune amélioration clinique, radiologique ou biologique n'est constatée, hormis la normalisation du taux sanguin de 25 OH D<sub>3</sub> après un mois de traitement (16,9 ng/ml au lieu de 4 ng/ml), cette élévation attestant du bon fonctionnement hépatique (cf. Tableaux n° III et n° IV).

Le Dihydrotachystérol est alors donné, à la dose de 1 mg/jour pendant six mois, sans plus de succès.

Un traitement associant le Phosphore (Phosphore<sup>®</sup> Sandoz) à la dose de 1 à 3 g/jour, suivant la tolérance digestive, en 4 à 5 prises, fractionnées dans la journée, à de la vitamine D<sub>2</sub> à fortes doses (100.000 UI/jour) est alors entrepris. Au bout de six mois, aucune amélioration clinique, radiologique, biologique, et même histologique, n'est constatée. En effet, une deuxième biopsie osseuse (octobre 1975) pratiquée dans les mêmes conditions que la première ne montre : "aucune amélioration morphologique ou dynamique depuis juillet 1974; persistance de signes majeurs d'ostéomalacie" (cf. Tableaux n° III, n° IV, n° V).

La vitamine D<sub>2</sub> est alors remplacée par du 25 OH D<sub>3</sub> (Dédrogyl<sup>®</sup>) à la dose de 250 µg/jour, tout en maintenant la phosphothérapie. Quinze mois plus tard, l'état clinique, radiologique et biologique est stationnaire. L'étude des critères histologiques que permet une troisième biopsie osseuse (novembre 1976) conclut : "Malgré l'exiguïté du fragment, on peut affirmer l'absence de toute amélioration morphologique ou dynamique de cette grande ostéomalacie" (cf. Tableaux n° III, n° IV, n° V).



C'est le 13 avril 1977 que le 25 OH D<sub>3</sub> est remplacé par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, à la dose de 1  $\gamma$ /jour, toujours associé aux mêmes doses de Phosphore.

En 15 jours, on assiste à une spectaculaire amélioration clinique : les douleurs osseuses et la faiblesse musculaire disparaissent.

L'étude radiologique, 3 mois plus tard, objective la fermeture complète de toutes les fissures de Looser Milkman et la consolidation de la dernière série d'ostéotomies (clichés n° 7, 8). La marche est enfin possible sans douleurs.

Si le bilan biologique ne s'est pas modifié (cf. Tableaux n° III, n° IV), les paramètres histologiques révélés par une quatrième biopsie osseuse pratiquée six mois après l'introduction du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (septembre 1977) se sont considérablement améliorés, avec :

"nette réduction de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde (53,5 à 26);  
apparition de nombreux fronts de calcification marqués à la tétracycline;  
la plupart des fronts présentant un double liseré fluorescent permettant d'apprécier la vitesse de calcification à 0,59  $\mu$ m/jour, presque normale, grâce au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>"  
(cf. Tableau n° V).

Au cours de l'hiver 1978, la malade interrompt spontanément son traitement vitaminique et prend très irrégulièrement son Phosphore. La rechute est immédiate,



tant clinique (réapparition des douleurs osseuses et de la faiblesse musculaire qui la confinent à nouveau au lit) qu'histologique. En effet, une cinquième biopsie osseuse pratiquée le 14 novembre 1978 affirme :

"Rechute morphologique et dynamique de l'ostéomalacie"  
(cf. Tableau n° V).

Pendant cette fenêtre thérapeutique, le dosage du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a été pratiqué, le 9 octobre 1978, par le laboratoire du Professeur FLEISCH et du Docteur TRECHSEL par méthode de radio-compétition. Le taux est retrouvé à 49 pmol/litre. Les valeurs normales retrouvées chez 10 adultes vont de 59 à 170 pmol/litre. Chez notre malade, le taux est donc abaissé.

En avril 1979, une suspension temporaire et surveillée du traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, de dix jours, a permis de pratiquer un deuxième dosage du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, dans le laboratoire du Docteur O'RIORDAN et du Docteur CLEMENS à Londres par méthode radio-immunologique. La limite de détection est à 10 pg/ml, les valeurs normales vont de 21 à 59 pg/ml. Le taux a été retrouvé le 24 avril 1979 à 11 pg/ml, donc nettement abaissé.

A la même époque, les différents dosages du 25 OH D<sub>3</sub> montrent des taux normaux (voir Tableau ci-dessous)

| Valeurs Normales<br>du 25 OH D <sub>3</sub> | 24/5/78 | 30/10/78 | 15/12/78 | 26/9/79 |
|---------------------------------------------|---------|----------|----------|---------|
| 11 à 35 ng/ml<br>ou<br>28 à 88 nanomol/l.   | 26,49   | 19,8     | 17,48    | 60,96   |
|                                             | 66,225  | 49,5     | 43,7     | 132,4   |



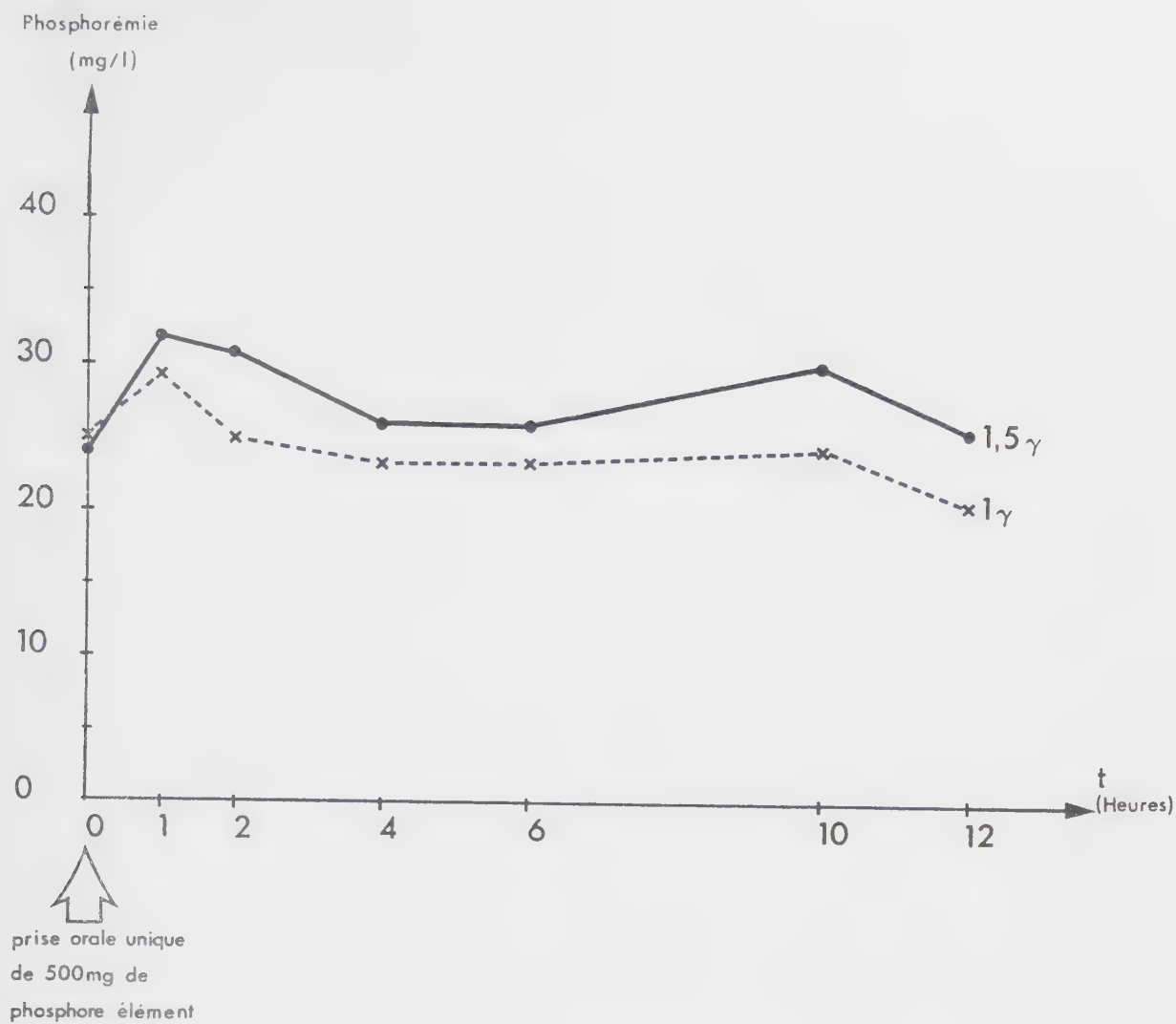


Figure n°9 - Variations de la phosphorémie en fonction du temps T, après une prise unique à T = 0, de 500 mg de Phosphore Elément.

----- : traitement de 1 γ de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

———— : traitement de 1,5 γ de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>



Le traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a été repris en juin 1979, à la dose de 1,5 γ/jour, assurant une nouvelle fois la disparition de toute la symptomatologie clinique, en 15 jours (douleurs osseuses et faiblesse musculaire).

Une nouvelle présentation du Phosphore, "le FOSLYMAR"<sup>x</sup>, nettement mieux tolérée sur le plan digestif, a permis d'augmenter les doses et d'assurer une prise régulière et continue de 1,5 g/jour de Phosphore-élément, sans intolérance digestive. La phosphorémie s'est élevée à la limite de la normale, et une épreuve de charge phosphorée selon la méthode de Llach, le 15 juin 1979, a pu être pratiquée : Après une charge phosphorée de 5 jours, à raison de 3 g. de Phosphore-élément par jour, apporté sous forme de FOSLYMAR<sup>x</sup>, la phosphorémie s'élève légèrement de 19,8 mg/litre à 26,6 mg/litre, alors que le T R P s'abaisse nettement de 85% à 66%. Si l'absorption digestive du Phosphore paraît satisfaisante, la persistance de la fuite phosphorée urinaire est manifeste, même sous 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

Par ailleurs, il a été étudié les variations de la phosphorémie dans la journée, et notamment son évolution en fonction de la prise alimentaire. Des dosages sanguins répétés ont été effectués sur 12 heures, comportant donc les deux principaux repas.

Cette étude montre (figure n° 9) que la posologie du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> améliore discrètement l'évolution de la phosphorémie, qui est plus élevée sous 1,5 γ de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> que sous 1 γ/jour.



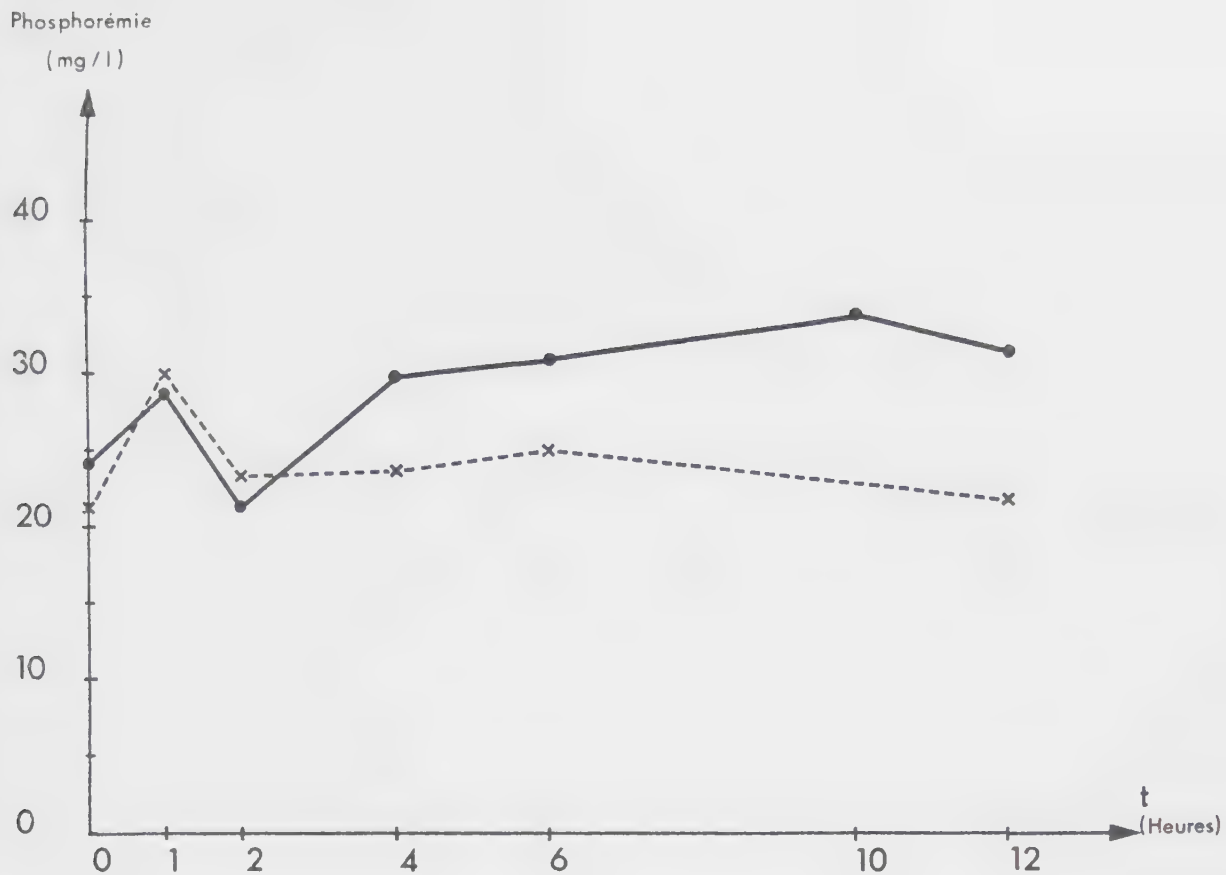


Figure n° 10 - Sous traitement de  $1-25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  ( $1,5 \gamma/\text{jour}$ ), variations de la Phosphorémie en fonction du temps T dans le cas :

- 1° - D'une prise unique de 750 mg de Phosphore Élément (courbe pointillée ----)
- 2° - De 3 prises à 4 heures d'intervalle ( $T = 0$ ,  $T = 4$ ,  $T = 8$ ) de 250 mg chacune de Phosphore Élément.



Par contre, avec la même posologie du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (1,5  $\gamma$ /jour), la même quantité de Phosphore assure une phosphorémie plus stable lorsque son administration est fractionnée en trois prises (figure n° 10), confirmant bien les observations de GLORIEUX et coll., 1972 (65).

Il peut être comparé les variations de la phosphorémie sous DEDROGYL<sup>\*</sup> (250  $\mu$ g/jour de 25 OH D<sub>3</sub>) et sous 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (1  $\gamma$ /jour), avec une dose de 3 g. de Phosphore-élément en prises fractionnées (Phosphore SANDOZ<sup>\*</sup>) (voir Tableau ci-dessous).

| Heures des<br>prélèvements | P h o s p h o r é m i e s (mg/l)      |                                                        |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                            | 25 OH D <sub>3</sub> (250 $\mu$ g/j.) | 1-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (1 $\gamma$ /j.) |
| 8 h                        | 18,5                                  | 17,5                                                   |
| 12 h                       | 28                                    | 33,5                                                   |
| 16 h                       | 27                                    | 24                                                     |
| 20 h                       | 28                                    | 25                                                     |
| 22 h                       | 28                                    | 25                                                     |



Enfin, ces trois derniers mois, le traitement a comporté 1,5  $\mu$ g de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et 1,5 g de Phosphore-élément apporté sous forme de FOSLYMAR<sup>x</sup>, en trois prises à 8 heures d'intervalle, assurant au dernier contrôle (le 15 novembre 1979) une phosphorémie à 28 mg/litre à 12 heures, et 33 mg/litre à 17 heures, alors qu'elle était à 24 mg/litre à jeun.

Ces données montrent bien l'intérêt de l'étude de l'évolution des paramètres phosphorés en tenant compte des prises médicamenteuses et alimentaires et non pas seulement des taux observés le matin après 12 heures de jeûne.



TABLEAU N° III

EVOLUTION DES PRINCIPAUX PARAMETRES SANGUINS ( $\pm$  SEM)

|                           | Valeurs normales                   | Avant traitement        | Après vit.D2<br>16.000 UI/j<br>pdt 6 mois | Après DHT<br>1 mg/j<br>pdt 6 mois | Après vit.D2<br>100.000 UI/j<br>+ P<br>pdt 6 mois | Après 25 OH CC<br>250 g/j<br>+ P<br>pdt 15 mois | Après 1-25 OH CC<br>1 /j<br>3 mois après |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Ca s                      | 97 mg/l<br>$\pm$ 5                 | 94,16<br>$\pm$ 0,6 n=6  | 94,5<br>$\pm$ 0,8 n=4                     | 92,1<br>$\pm$ 0,6 n=21            | 96,8<br>$\pm$ 1,5 n=12                            | 92,6<br>$\pm$ 0,8 n=10                          | 91,6<br>$\pm$ 0,85 n=22                  |
| Pi s                      | 35 mg/l<br>$\pm$ 5                 | 24,25<br>$\pm$ 2,46 n=6 | 20,87<br>$\pm$ 0,87 n=4                   | 23,9<br>$\pm$ 1,2 n=21            | 26,2<br>$\pm$ 1,5 n=12                            | 22<br>$\pm$ 1 n=10                              | 20<br>$\pm$ 1,2 n=22                     |
| Ca<br>x<br>Pi             | 2800-4000                          | 2280<br>$\pm$ 261,5     | 1970<br>$\pm$ 67,13 n=4                   | 2100<br>$\pm$ 41 n=21             | 2544<br>$\pm$ 172 n=12                            | 2035<br>$\pm$ 107 n=10                          | 1982<br>$\pm$ 66 n=22                    |
| Phosphatases<br>alcalines | 5 U B                              | 5,8<br>$\pm$ 0,2 n=3    | 3,8<br>$\pm$ 0,6 n=3                      | 3<br>$\pm$ 0,45 n=5               | 6,4<br>$\pm$ 1,6 n=4                              | 4,5<br>$\pm$ 0,24 n=8                           | 3,35<br>$\pm$ 0,43 n=7                   |
| i PTH                     | 50 mEq/l ou<br>645 $\pm$ 236 pg/ml | 76                      | 95-205                                    | 98-110                            | 283 2483                                          | 150 767-350                                     | 100 400                                  |
| 25 OH CC                  | 11-35 ng/ml                        | 4                       | 17,49<br>$\pm$ 0,58 n=3                   | 14,33<br>$\pm$ 0,57 n=3           | 48,23<br>$\pm$ 6,7 n=4                            | 90,7                                            | 26,41<br>$\pm$ 2,7 n=4                   |

n = nombre de dosages lorsqu'ils ne sont pas uniques.



TABLEAU N° IV

EVOLUTION DES PRINCIPAUX PARAMETRES URINAIRES ( $\pm$  SEM)

|            | Valeurs normales                        | Avant traitement            | Après vit.D <sub>2</sub><br>16.000 UI/j<br>pdt 6 mois | Après DHT<br>1 mg/j<br>pdt 6 mois | Après vit.D <sub>2</sub><br>100.000 UI/j<br>+ P<br>pdt 6 mois | Après 25 OH CC<br>250 µg/j + P<br>pdt 15 mois | Après 1-25 OH CC<br>1 µg/j + P<br>3 mois après |
|------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Ca u       | 175 mg/24h<br>$\pm$ 75                  | 84,6<br>$\pm$ 17,1<br>n=6   | 95,1<br>$\pm$ 16,9<br>n=6                             | 107,5<br>$\pm$ 15,3<br>n=14       | 109,4<br>$\pm$ 15,3<br>n=14                                   | 150,6<br>$\pm$ 14,4<br>n=19                   | 130<br>$\pm$ 13,4<br>n=21                      |
| Pi u       | 600 mg/24h<br>$\pm$ 250                 | 520,6<br>$\pm$ 101,1<br>n=6 | 405,7<br>$\pm$ 102<br>n=6                             | 615<br>$\pm$ 42,7<br>n=14         | 1295,7<br>$\pm$ 112,7<br>n=14                                 | 1230<br>$\pm$ 136,7<br>n=19                   | 841<br>$\pm$ 98<br>n=21                        |
| OH Proline | 40 mg/24h<br>$\pm$ 15                   | -                           | -                                                     | 49,7<br>$\pm$ 3,4<br>n=14         | 55,2<br>$\pm$ 7,8<br>n=12                                     | 48<br>$\pm$ 4,8<br>n=17                       | 40,4<br>$\pm$ 2,6<br>n=16                      |
| T R P      | 90%<br>$\pm$ 3                          | 83                          | 75                                                    | -                                 | 78                                                            | 70-73-75                                      | 81,6<br>$\pm$ 2,3<br>n=5                       |
| Clearance  | 10 mL/min<br>$\pm$ 5                    | 20                          | 18                                                    | -                                 | 30<br>$\pm$ 8<br>n=2                                          | 23,4<br>$\pm$ 6,4<br>n=2                      | 17,8<br>$\pm$ 15<br>n=5                        |
| AMP Cycl.  | 3,8 mmol/g<br>de créat/24h<br>$\pm$ 1,4 | -                           | -                                                     | -                                 | -                                                             | 11,3<br>$\pm$ 4,7<br>n=3                      | 11,4                                           |

n = nombre de dosages lorsqu'ils ne sont pas uniques.



TABLEAU N° V

## EVOLUTION DES PRINCIPAUX PARAMETRES HISTOLOGIQUES

|                                                       | Valcours normales<br>pour l'âge et<br>le sexe | Avant traitement<br>septembre 1974 | Après vit.D2 + DHT<br>octobre 1975 | Après 25 OII D3<br>novembre 1976 | Après 1-25<br>septembre 1977 | Arrêt du 1-25<br>décembre 1978 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Volume trabéculaire<br>osseux %                       | 23,5 ± 5,8                                    | 16                                 | non mesurable                      | non mesurable                    | 16,6                         | 11,6                           |
| Surfaces trab. de<br>résorption ostéo-<br>clastique % | 3,6 ± 1,1                                     | 2,2                                | 2,5                                | non mesurable                    | non mesurable                | 1,1                            |
| Volume ostéoïde<br>trabéculaire %                     | 2,1 ± 1,4                                     | 63,7                               | 53,7                               | 44,8                             | 19,2                         | 34                             |
| Surfaces ostéoïdes<br>trabéculaires %                 | 11 ± 6,8                                      | 96,4                               | 88,9                               | 70,6                             | 74,4                         | 85,7                           |
| Indice d'épaisseur<br>de l'ostéoïde vol/surf          | 14,3 ± 3,1                                    | 66                                 | 60                                 | 63,5                             | 26                           | 39                             |
| Vitesse de<br>calcification $\mu/j$                   | 0,72 ± 0,12                                   | 0 - 0,2                            | 0 - 0,2                            | 0 - 0,2                          | 0,59                         | 0,30                           |



C H A P I T R E    I I I

---

RAPPEL HISTORIQUE.



Si des évocations du rachitisme peuvent être relevées dans des textes d'Hippocrate, de Gallien, et d'Ambroise Paré, ce sont WHISTLER en 1645 et BOATE en 1649 qui, les premiers, l'isolent du vaste ensemble des ostéopathies infantiles et c'est, un an plus tard, GLISSON qui en donne la première description clinique complète.

De connaissance elle aussi très ancienne, sous les noms de "mollities osseum" et de "malacosteon", l'ostéomalacie n'a reçu cette dénomination qu'au XVIIIème siècle, ce terme englobant alors un très grand nombre d'affections déformantes des os, tels le Paget, le myélome...

C'est à POMMER en 1885 que revient le mérite d'établir le parallélisme entre ostéomalacie et rachitisme, rejoignant alors les convictions de TROUSSEAU et LASEGUE, évoquées dès 1772 par LEVACHER de la FEUTRIE, et d'isoler la lésion histologique majeure : l'hyperostéoidose.

Si le pouvoir anti-rachitique de l'huile de foie de morue utilisée empiriquement dès 1827 par BRETONNEAU et TROUSSEAU en France, et celui de l'irradiation ultra-violette de certains aliments (les stérols), sont démontrés expérimentalement par GUERIN en 1837 et STEENBOCK, il faut attendre 1921, avec les travaux de Mac COLLUM et MELLAMBY à Baltimore, et SHERMAN et PAPPENHEIMER à New-York, pour isoler ce facteur anti-rachitique : la vitamine D.



Jusqu'en 1940, de très nombreux travaux, et particulièrement ceux effectués par les médecins de la Peiping Union Medical School du Nord de la Chine, précisent le syndrome biologique de l'ostéomalacie et les effets de l'hypovitaminose D et de sa correction thérapeutique.

Si le rachitisme comporte en plus des lésions osseuses, l'atteinte des cartilages de croissance, il apparaît bien cependant comme l'ostéomalacie de l'enfant et répond aussi à la définition établie par MEUNIER et coll. en 1975 (113) sur les critères histomorphométriques suivants :

- augmentation de l'indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes;
  - ralentissement de la vitesse de calcification;
- ce qui distingue l'hyperostéoïdose de l'ostéomalacie des autres états hyperostéoïdiques, tels le Paget ou les hyperparathyroïdismes...

La raréfaction du rachitisme carentiel par la prophylaxie systématique vitaminique D fait isoler dès 1927 par LIGNAC et PARSONS des formes vitamino résistantes s'opposant aux vitamino sensibles par :

- l'absence d'efficacité thérapeutique des doses de vitamine D actives dans le rachitisme carentiel;
- la survenue d'une rechute à l'arrêt du traitement vitaminique à fortes doses, capable d'améliorer le rachitisme.

Cette résistance peut être liée à une maladie associée, responsable alors de R V R, dits "secondaires"



Ainsi le rachitisme rénal, entrevu dès 1883 par LUCAS, est décrit successivement dans le diabète rénal gluco-phospho-aminé par DE TONI, DEBRE, FANCONI, de 1933 à 1936, et intégré par la suite dans le cadre plus vaste des néphropathies glomérulaires et tubulaires, les anomalies tubulaires pouvant être soit isolées ou associées à une autre maladie métabolique, tels : la cystinose, la tyrosinose, le syndrome de Lowe, le syndrome de Bickel Fanconi, la maladie de Wilson.

Les syndromes de malabsorption de la vitamine D due aux affections hépato-biliaires, sont nommés "Rachitisme Hépatique" par GERSTENBERGER en 1933; de même, le "Rachitisme Intestinal", retrouvé au cours des stéatorrhées, est étudié par WEYERS et NASSIM en 1957.

Quelques formes particulières de R V R secondaires ont été rapportées dans des cas de Neurofibromatose par SWANN en 1954 (159), et de dysplasie fibreuse osseuse d'Albright.

Quant aux Tumeurs ostéomalaciques, dont la première observation a été rapportée par PRADER et ILLIG en 1959 (129), elles prennent un grand intérêt physio-pathologique, que nous aborderons plus loin.

A cette série, KRUSE rajoute en 1968 (103) une forme iatrogène possible due aux anti-convulsivants, par leur effet d'induction sur les enzymes du métabolisme de la vitamine D.



De ces formes secondaires, FANCONI en 1936, ALBRIGHT, BUTLER et BLOOMBERG l'année suivante (2), séparent un cas de rachitisme apparu dans l'enfance, résistant aux doses habituelles de vitamine D, non secondaire à aucune maladie digestive, rénale ou métabolique, et le nomment R V R "idiopathique". Son caractère hétérogène est rapidement apparu, conduisant à isoler plusieurs types :

L'hypophosphatémie soulignée par HARRIS, ROBERTSON et Mc CUNE, l'incidence familiale notée par CHRISTENSEN en 1941, et le mode de transmission dominante liée à l'X soutenu par WINTERS en 1958, permettent d'identifier le R V R "hypophosphatémique héréditaire"

Mc CANCE à son tour, en 1947 (111) publie un cas de rachitisme sévère, sporadique, d'apparition tardive, avec phosphorémie très abaissée, et le nomme R V R "idiopathique à début tardif".

En 1961, PRADER et ILLIG (130) isolent, sous le titre de "Pseudomangel Rachitis", une forme familiale autosomique récessive, hypocalcémique, répondant à de très fortes doses de vitamine D, d'où son nom de Rachitisme "pseudo carentiel familial"

La même année, ROYER, LESTRADET, FREDERICH et DARTOIS (141) rapportent 4 cas sporadiques, particulièrement sévères, hypophosphorémiques, mais avec une calcémie normale, répondant aussi aux fortes doses vitaminiques, et le nomment R V R "pseudo carentiel hypophosphatémique normocalcique"; ils proposent,



à la suite de ces travaux, la classification suivante :

- type I : R V R hypophosphatémique familial
- type II : R V R pseudo carentiel hypophosphatémique normocalcique
- type III : R V R pseudo carentiel familial (ou hypocalcémique de PRADER)
- type IV : R V R ostéomalacique à début tardif de Mc CANCE.

Les progrès considérables réalisés en dix ans sur le métabolisme de la vitamine D ont éclairé d'un jour nouveau la pathogénie de ces rachitismes, et en particulier, leur classique notion de "résistance".

Déjà en 1952, CARLSSON (30) avait noté le temps de latence de 10 heures environ entre l'administration de vitamine D et la réponse des organes cibles, et DELUCA constate l'absence d'action de la vitamine D in vitro sur l'os.

L'utilisation de vitamine D radioactive à haute spécificité permet à DELUCA et coll. en 1966 de prouver que ce délai correspond à l'apparition de métabolites polaires, plus puissants, et en 1968, d'identifier l'un d'eux, le 25 OH D<sub>3</sub>, d'en réaliser la synthèse (14) et de localiser le principal lieu de formation dans le foie (128).

L'injection de 25 OH D<sub>3</sub> radioactive objective, avant son action intestinale ou osseuse, une transformation en d'autres métabolites plus polaires (COUSINS et DELUCA, 1970 (35)).



En 1970, FRASER et KODICEK (58) apportent la preuve in vitro et in vivo que le lieu de synthèse de ce métabolite intestinal est rénal; et si LAWSON, WILSON et KODICEK, dès 1969 (105) ont montré que même des fortes doses de vitamine D ne peuvent élever la concentration de ce métabolite intestinal, c'est l'équipe de DELUCA qui, en 1971, isole ce métabolite dans l'organe cible (intestins de poulet) (89), identifie sa structure (90) et en réalise la synthèse (148) : c'est le  $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

Le blocage des réponses des organes cibles par l'actinomycine D et l'utilisation de  $1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  radioactif, apportent la preuve que le  $1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  est la forme hormonale active (au moins au niveau intestinal), le rein étant la glande endocrine qui en assure la synthèse et la sécrétion.

Ainsi, d'une notion de vitamine est-on passé à la conception d'un véritable système endocrinien, dont les éventuelles perturbations sont précisées par les récentes méthodes de dosage des différents métabolites.

Enfin, la découverte d'une plante, le "Solanum Malacoxylon" (149), responsable dans la région de Buenos-Aires d'une véritable intoxication à la vitamine D du bétail : "Enteque Seco", permet à PETTERLIK et WASSERMAN d'identifier le principe actif : le "3 hydroxy seco steroid glycoside" et d'isoler en 1975 (168), à partir d'extraits aqueux du S.M., le  $1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , révélant ainsi une source naturelle de ce métabolite, dont la synthèse reste encore délicate.

Si le terme de vitamine D est consacré par l'usage, celui d'hormone serait pleinement justifié.



## C H A P I T R E    I V

RAPPEL DES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES  
DE LA VITAMINE D ET DE SES METABOLITES.



## A. ORIGINES DE LA VITAMINE D.

La vitamine D circulante a deux origines : cutanée pour la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfcérol), digestive pour les vitamines D<sub>2</sub> (ergocalcificérol) et D<sub>3</sub> (cholécalfcérol).

Si les effets de l'irradiation cutanée par les rayons ultraviolets sur le 7 Dehydrocholestérol sont connus de longue date, la synthèse elle-même est moins bien définie. Des travaux récents (de KOBAYASHI et coll., 1979. (98) et de HOLICK et coll., 1979 (92)) ont démontré in vivo les différentes étapes, et isolé les métabolites dans l'épiderme; le 7 Dehydrocholestérol (ou Provitamine D<sub>3</sub>) est photolysé rapidement (ouverture de la liaison C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>) en Prévitamine D<sub>3</sub>, dont la conversion en Vitamine D<sub>3</sub> se produit lentement et se poursuit longtemps après l'exposition solaire.

La vitamine D<sub>3</sub> ayant une affinité cent fois plus forte que celle de la prévitamine pour la protéine transporteuse (D B P), elle est immédiatement prise en charge dans la circulation, laissant sur place la prévitamine D<sub>3</sub>, dans la peau, continuer sa lente conversion thermique.

La vitamine D d'origine alimentaire est absorbée tout le long de l'intestin grêle, surtout dans le jéjunum pour certains, dans l'iléon pour d'autres; la quantité absorbée dépendant du degré de carence de l'organisme.



La formation de micelles, grâce aux sels biliaires, est indispensable à cette absorption intestinale qui se fait en deux étapes :

- captation rapide par les cellules muqueuses,
- puis transfert lent vers les chylomicrons de la lymphe,

et rejoint alors la circulation sanguine.

Prise en charge par une protéine transporteuse spécifique (migrant avec les  $\alpha_2$  globulines à l'électrophorèse) et aussi par des bétalipoprotéines, semble-t-il, la vitamine D<sub>3</sub> disparaît rapidement du sérum; une partie est stockée dans les tissus graisseux et les muscles (ce qui explique les effets retards d'une dose de charge), tandis que l'autre subit des hydroxylations successives pour donner naissance à la forme hormonale active.

#### B. FOIE ET REIN : PRINCIPAUX SITES DE CETTE ACTIVATION.

80% de la radioactivité d'une vitamine D<sub>3</sub> marquée donnée en intra-veineuse est retrouvée en 60 minutes dans le foie. En effet, c'est là qu'elle est hydroxylée en position C<sub>25</sub>, donnant le 25 OH cholécalférol (25 OH CC). L'enzyme (la 25 hydroxylase) a été localisée dans les fractions microsomiales du reticulum endoplasmique des hépatocytes par BHATTACHARYYA et DELUCA, 1974 (12), oxygène, N A D P H dépendante, non inhibée par les inhibiteurs du cytochrome P 450.



Le foie en est le site prépondérant, du moins chez les mammifères (OLSON et coll., 1976 (121)).

Si le 25 OH D<sub>3</sub> est la forme circulante quantitativement la plus abondante, ce n'est qu'un intermédiaire et il est hydroxylé en position 1 ~~α~~ dans le rein, donnant le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

La 1 alpha-hydroxylase retrouvée exclusivement dans les mitochondries des tubules rénaux (FRASER et KODICEK, 1970 (58)) est composée d'une flavoprotéine, du cytochrome P 450 et d'une ferredoxine. Elle est N A D P H et O<sub>2</sub> dépendante (DELUCA, 1976 (40)).

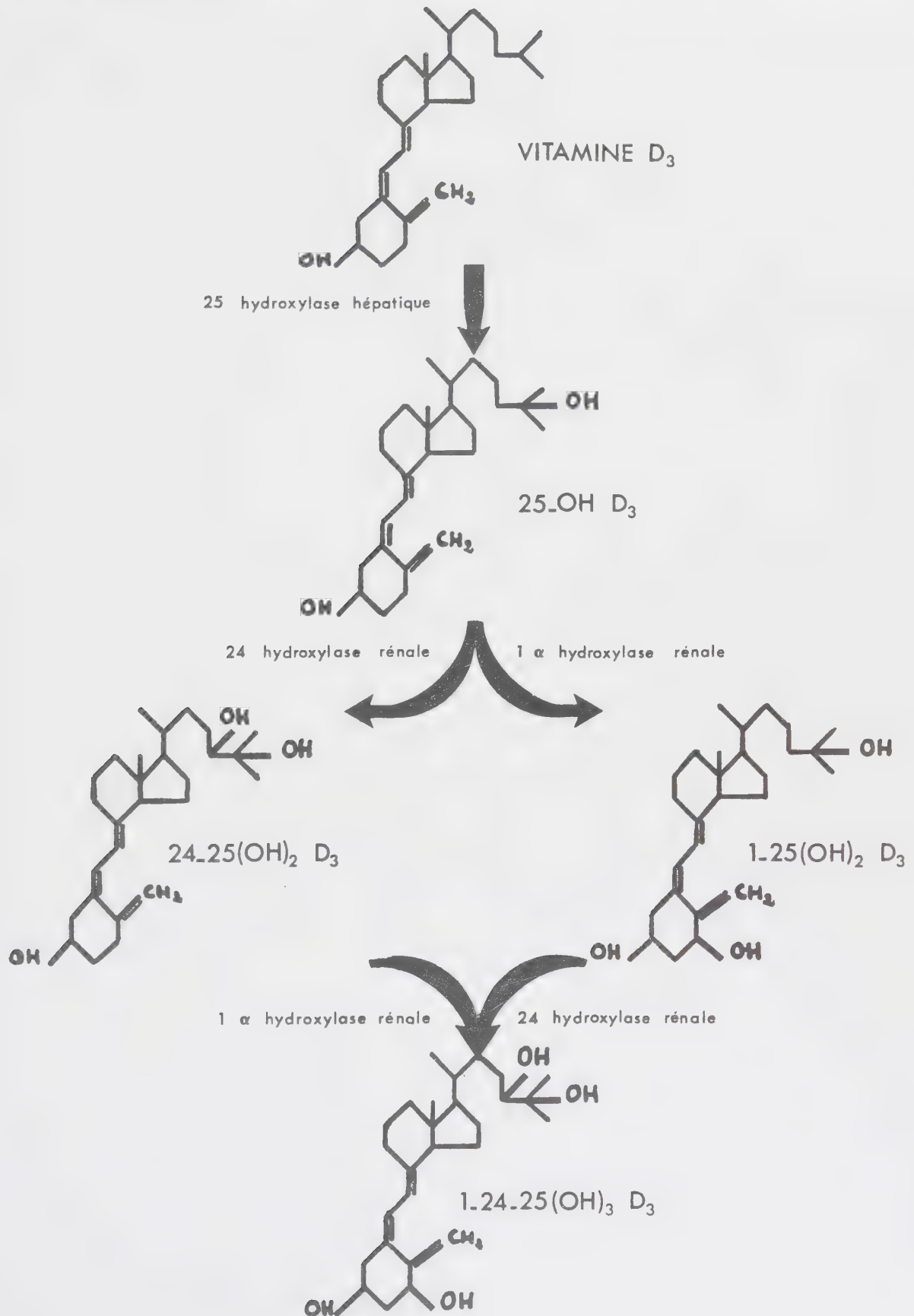
Il est actuellement admis et démontré, du moins par un certain nombre d'auteurs, que le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est la forme hormonale active de la vitamine D (DELUCA, 1976 (40), HAUSSLER, 1977 (79), BALSAN, 1977 (8)).

Le 25 OH D<sub>3</sub> peut aussi être hydroxylé en position 24; seul l'isomère R du 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a été isolé chez l'homme. L'enzyme, la 24 hydroxylase, mise en évidence dans les mitochondries rénales (DELUCA et SCHNOES, 1976 (38)), mais aussi en dehors du rein (TAYLOR, 1979 (163)), est N A D P H et O<sub>2</sub> dépendante, mais est inhibée par les inactivateurs du système à cytochromes P 450.

Le 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, aussi bien que le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, peuvent être tri-hydroxylés, donnant naissance au 1 24-25 (OH)<sub>3</sub> D<sub>3</sub> (DELUCA et SCHNOES, 1976 (38)), métabolite dont le rôle reste à déterminer.



# métabolisme de la Vitamine D :





Enfin, un autre dérivé a été identifié, le 25-26 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, mais le lieu de sa synthèse et son rôle restent encore méconnus.

L'isolement de ces différents métabolites a conduit à synthétiser des analogues structuraux, tels le 1 alpha-hydroxyl-vitamine D<sub>3</sub> (1 $\alpha$  OH D<sub>3</sub>), dont l'activité biologique est très élevée (HAUSSLER, 1974 (78)), car la simple hydroxylation hépatique en C<sub>25</sub> (ZERWEKH et coll., 1974 (171)) conduit au 1-25, court-circuitant ainsi l'étape rénale (HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79)).

Tel aussi, le Dihydrotachystérol, dont la rotation de 180° du cycle A amène le groupement hydroxyle C<sub>3</sub> en pseudo position 1 alpha, comparable au 1 $\alpha$  25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> après l'hydroxylation hépatique du carbone 25, donnant ainsi le 1-25 D H T.

Rappelons enfin que les glycosides du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ont été identifiés dans certaines plantes, tels le solanum malacoxylon (WALLING et coll., 1975 (166), WASSERMAN et coll., 1976 (168)), et le cestrum diurnum (HUGUES et coll., 1977 (95)), qui fournissent ainsi une excellente source naturelle de ce métabolite, dont la synthèse est longue et difficile.



### C. LES FORMES CIRCULANTES.

Les méthodes d'immunoprécipitation ont montré récemment que c'est la même protéine sérique, l' $\alpha_2$  globuline, la D B P, qui assure le transport de la vitamine D, du 25 OH D<sub>3</sub> et du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79), BOUILLON et VAN BAELEN, 1979 (19)).

Elle possède une très forte affinité pour le 25 OH D<sub>3</sub>, très faible pour le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, ce qui permet la libération facile du métabolite au contact des organes cibles (BOUILLON et VAN BAELEN, 1979 (19)).

### D. METHODES DE DOSAGE DES METABOLITES CIRCULANTS.

Ainsi, les acquisitions récentes sur le métabolisme et les mécanismes d'action de la vitamine D ont trouvé une application immédiate dans les méthodes de dosage du 25 OH D<sub>3</sub>, 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et du 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

A la suite des travaux de HADDAD et CHYU, 1971 (70), utilisant le récepteur cytosolique rénal de rat carencé, les méthodes de dosage du 25 OH D<sub>3</sub> se sont complétées avec les techniques récentes de séparation (chromatographie gazeuse avec haute pression, fragmentographie de masse).

Le taux généralement admis est de 4 à 20 ng/ml, variable avec l'alimentation et l'exposition solaire.



A Lyon, le dosage pratiqué par le laboratoire du Professeur FREDERICH, Hôpital Debrousse, donne des valeurs de 28 à 88 nanomol/l chez l'adulte (70).

Malgré les difficultés liées aux taux très bas de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> plasmatique et à la labilité des récepteurs cytosoliques, BRUMBAUGH et coll., 1974 (25) ont mis au point la première méthode radio-immunologique.

Puis, EISMAN et coll., 1976 (51) ont introduit les techniques de séparation; ainsi, les expérimentateurs actuels préfèrent ces dosages (radio-compétitifs ou radio-immunologiques) aux méthodes biologiques essayées par HILL et coll., 1975 (87) et STERN et coll., 1977 (155), très sensibles, mais délicates et difficiles à reproduire.

Les taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> admis actuellement varient suivant les laboratoires : tels

|                       |   |                                                          |
|-----------------------|---|----------------------------------------------------------|
| . DOKOH               | = | 13,3 ± 6,9 pg/ml (44)                                    |
| . FLEISCH et TRECHSEL | = | 59 à 170 pmol/l<br>(technique de DELUCA (93))            |
| . GUILLEMANT          | = | 21 ± 4 pg/ml (68)                                        |
| . HORST               | = | 31,1 ± 9 pg/ml (93)                                      |
| . MASON               | = | 18 à 68 pg/ml (limite de<br>détection à 2,5 pg/ml) (110) |
| . O'RIORDAN           | = | 41 ± 2,5 pg/ml (122)                                     |
| . PEACOCK             | = | 25,7 à 66,5 pg/ml (125)                                  |
| . SCHAEFER            | = | 33,9 pg/ml (144).                                        |



## E. DEGRADATION DE LA VITAMINE D.

Elle est encore mal connue. 48 heures après l'administration de cholécalciférol en intra-veineux, 20% de la dose injectée est retrouvée dans les fécès, et moins de 3% dans les urines. Le foie assure l'estérification et l'inactivation de la vitamine D<sub>3</sub> et de ses métabolites, dont l'élimination biliaire se fait sous la forme de glycuco conjugués principalement. L'élimination urinaire de dérivés hydrosolubles n'est importante que lors d'une rétention biliaire, et l'élimination intestinale de dérivés actifs, cette fois-ci, par desquamation de la muqueuse intestinale, est minime.

Il semble que les hydroxylations successives conduisent à des formes inactives, ainsi, pour DELUCA, 1978 (41), la 24 hydroxylation du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, en diminuant sa puissance et sa durée d'action, serait la première étape de la dégradation de la vitamine D (HOLICK et coll., 1976 (91)).

## F. LES ACTIONS BIOLOGIQUES.

Centrées avant tout sur l'intestin, l'os, le rein, les trois organes cibles, les actions de la vitamine seront aussi étudiées sur les muscles et les parathyroïdes.



### 1. Action sur l'Intestin.

D'abord expérimental le plus aisé, l'intestin a été très vite reconnu comme le siège électif de l'action du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  (DELUCA et SCHNOES, 1976 (38), HAUSSLER, 1974 (78)).

En effet, le "facteur endogène" pressenti par NICOLAYSEN en 1943 semble bien être le système P T H -  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  (DELUCA et SCHNOES, 1976 (38)), qui permettrait l'adaptation de l'absorption calcique aux besoins du squelette.

Le  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  agit sur la bordure en brosse des villosités intestinales en assurant l'absorption :

- du Ca, par un mécanisme de transport actif;
- du P, par un mécanisme de transport actif mais indépendant du précédent (DELUCA et SCHNOES, 1976 (38)).

Le délai d'action de 2 heures (HAUSSLER et coll., 1971 (77)) et la preuve de la fixation nucléaire du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  marqué (ZILE et coll., 1978 (174)) sont en faveur d'un mode d'action cellulaire conforme à celui des hormones à structure stéroïdienne, hypothèse par ailleurs soutenue par les découvertes suivantes :

- l'isolement d'un récepteur cytosolique, de 3,7 S par BRUMBAUGH et HAUSSLER, 1974 (26) ayant tous les critères d'un récepteur hormonal :

- . très haute affinité pour le  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ ;
- . non retrouvé dans les autres tissus.



— l'apparition de m R N A et l'augmentation de la R N A polymérase II sous l'action du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> objectivées respectivement par les travaux de TSAÏ et NORMAN, 1973 (165) et de ZERWEKH et coll., 1976 (172).

- la détection de deux protéines spécifiques :
  - . une phosphatase enzymatique (intervenant surtout dans le transport du phosphore);
  - . la Ca B P décrite par WASSERMAN et coll., 1974 (167).

Si les travaux de CORRADINO, en 1973 (34), puis ceux de SPENCER et coll., en 1976 (151), démontrent bien que le lien entre la Ca B P et le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est la Ca B P - m R N A, le rôle exact joué par cette protéine dans l'absorption du Ca et les interrelations avec les autres protéines restent encore obscurs et sujets à controverse.

Le mécanisme cellulaire d'action du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> peut se résumer ainsi :

- fixation du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sur le récepteur cytosolique spécifique.
- migration du complexe hormone-récepteur jusqu'au noyau.
- action au niveau des chromosomes induisant la biosynthèse de m R N A.
- codage de "protéines spécifiques" capables d'entraîner un changement d'activité cellulaire, c'est-à-dire :



- . pénétration du Ca à travers la bordure en brosse;
- . stockage du Ca dans les vésicules mitochondriales;
- . échange du Ca cytoplasmique avec le Na au pôle basal, tandis que s'effectue le "relargage" du Ca mitochondrial dans le cytoplasme.

## 2. Action sur l'Os.

Si l'existence d'une action osseuse de la vitamine D est indiscutable, ses modalités sont loin d'être élucidées.

— La libération du Ca et du P de l'os profond est connue depuis les travaux de CARLSSON en 1952 (30) et particulièrement sous l'effet du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  (RAITZ et coll., 1972 (133), REYNOLDS et coll., 1973 (138), QUEILLE et coll., 1978 (132)).

Si in vitro (cultures d'os de fœtus de rat), la vitamine D activée agit seule (RAITZ et coll., 1972 (133)), in vivo (étude menée chez des rats (GARABEDIAN et coll., 1974 (62)) et des souris thyroparathyroïdec-tomisés (REYNOLDS et coll., 1976 (139))), la présence de P T H semble nécessaire.

Ainsi est-il difficile de faire la part entre l'action permissive du  $25 \text{ OH D}_3$  ou du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  sur l'activité ostéoclastique de P T H admise par la plupart des auteurs (HARRION et coll., 1958 (75), RASMUSSEN et coll., 1963 (134), GARABEDIAN et coll., 1974 (62), BORDIER, 1975 (16)) et une action osseuse directe. Cette action permissive ou directe est d'autant plus difficile à apprécier que l'on connaît



l'effet stimulant de P T H sur la  $1\alpha$  hydroxylase rénale et donc sur l'élévation des taux circulants de  $1-25 (OH)_2 D_3$  qui en résulte. Cependant, l'inhibition de la résorption osseuse sous actinomycine D, ce qui suggère la synthèse de m R N A nécessaire à l'action du  $1-25 (OH)_2 D_3$  (TANAKA et DELUCA, 1971 (160)), et l'isolement d'une protéine réceptrice dans l'os, sont deux arguments en faveur d'une action cellulaire de cette hormone stéroïdienne. Il est toutefois à noter que l'on n'a pas pu mettre en évidence de localisation nucléaire de  $1-25$  marqué dans les ostéoclastes (DELUCA, 1978 (41)).

— Paradoxalement, l'action minéralisante de la vitamine D, pourtant la plus anciennement connue, véritable test biologique, est la plus controversée.

Limiter son effet à un simple dépôt passif, sur une trame osseuse préformée, du Calcium et du Phosphore, dont elle a permis l'augmentation des taux circulants, est actuellement largement battu en brèche au profit d'une action cellulaire directe; en effet, la minéralisation de l'ostéoïde peut se produire alors que les taux de Ca et de  $P_i$  sont bas (EASTWOOD et coll., 1975 (49), SEBERT et coll., 1977 (147), ORNOY, 1978 (123), BORDIER et coll., 1978 (18)) et notre cas en est un exemple manifeste.

La localisation du  $1-25$  marqué dans les noyaux des ostéoblastes et des ostéocytes, mise en évidence par DELUCA, 1978 (41) et l'existence de récepteurs



cytosoliques font prévoir le même type d'action au niveau osseux que celui identifié dans l'intestin (DELUCA, 1976 (39)). De plus, il a été récemment isolé une Ca B P osseuse chez le poulet, par CHRISTAKOS et NORMAN, 1978 (32). En revanche, l'identité du métabolite actif est sujette à discussion : certains auteurs, s'appuyant sur des faits cliniques (tels EASTWOOD et coll., 1975 (49), SEBERT et coll., 1977 (147), BORDIER et coll., 1977 (17)) et sur des arguments histologiques (BORDIER, 1975 (16), IVEY et coll., 1977 (96), KANIS et coll., 1979 (97), ORNOY, 1978 (123)), établissent que le 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a une action minéralisante en augmentant les surfaces ostéoblastiques et en fixant le Ca sur l'os. Le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> n'agirait qu'en assurant les taux adéquats de Ca et de Ph.

A l'opposé, pour DELUCA, 1976 (39), 1978 (41) et HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79), la 24 hydroxylation ne fait que diminuer l'activité biologique et constitue un premier pas dans la voie de la dégradation; ces auteurs cependant n'excluent pas l'action d'un autre métabolite que le 1-25, tels le 1-24-25 (OH)<sub>3</sub> D<sub>3</sub>, ou un autre métabolite ultérieur encore non connu. En effet, il existe un temps de latence pour obtenir la réponse du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sur l'intestin ou sur l'os.

L'action minéralisante du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> paraît bien manifeste, tant cliniquement, déjà notée dans les travaux de HENDERSON et coll., 1974 (83) lors de traitement au long cours par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>



chez des insuffisants rénaux, puis relevée par BRICKMAN et coll., 1977 (23), PEACOCK et coll., 1979 (126), STAMP et coll., 1979 (152) qu'histologiquement, sur les études expérimentales de KRIMPIEN et KLIMPEL, 1979 (sur des rats rachitiques (100)), NORRDIN et coll., 1979 (chez le rat (116)), et chez l'homme (AARON, 1978 (1) et MEUNIER et coll., 1979 (114)).

Cette dernière étude, qui comporte du reste l'observation qui fait l'objet de cette thèse, menée à long terme, prouve l'action minéralisante du  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ , comme son action directe très vraisemblable sur la cellule ostéoblastique. Les auteurs soulignent qu'après traitement par le  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ , l'apparition de foyers doublement marqués par la tétracycline et témoignant d'une reprise du processus de calcification à une vitesse normale ne s'observe qu'en regard des couches de cellules ostéoblastiques, bien différenciées. En revanche, lorsque des bordures ostéoïdes très épaisses ne sont tapissées que par des cellules endothéliiformes indifférenciées, le  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$  reste sans effet sur le processus de calcification. Ces faits plaident fortement en faveur d'un impact direct du  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$  sur les cellules ostéoblastiques.

### 3. Action sur le Rein.

Classiquement, la vitamine D augmente la réabsorption tubulaire du Calcium et celle du Phosphore des animaux thyroparathyroïdectomisés, mais les incertitudes



demeurent sur l'interaction de la vitamine D et de la P T H sur le rein et d'une interrelation possible entre les deux agents.

99% du Ca filtré est réabsorbé, même en l'absence de vitamine D; le 1% restant est sous contrôle du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (HARRIS et coll., 1976 (76), SUTTON et coll., 1977 (158)), et de la P T H (DELUCA, 1978 (41)) s'exerçant sur le tube proximal. Si la présence d'une Ca B P rénale vitamino D dépendante a été détectée chez le poulet (WASSERMAN et coll., 1974 (167)) et chez l'homme (MORRISSEY et RATH, 1974 (115)) avec stimulation rapide de la synthèse d'A R N rénale, l'interaction des deux hormones sur le système de transport reste encore inconnue.

La vitamine D augmente aussi la réabsorption tubulaire du Phosphore (STEEL et coll., 1975 (154)) par un effet direct sur le tube proximal (PUSCHETT et coll., 1975 (131), SUTTON et coll., 1977 (158)), mais les interrelations avec P T H sont très étroites; en effet, les cellules du tube proximal sont le siège électif de l'action de P T H pour les mouvements du Phosphore et le lieu unique de synthèse du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, synthèse contrôlée par P T H et par la concentration intra-cellulaire du Ph inorganique (DELUCA, 1976 (39), HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79), BRUNETTE et coll., 1978 (28)).

Si l'isolement in vitro de tubules rénaux est facilement réalisable, il faut souligner par contre



la difficulté à obtenir in vivo une action pure du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sur le rein. Ceci nécessite l'exclusion des récepteurs osseux, digestif, et des interférences avec d'autres hormones, tels le cortisol, la thyrocalcitonine et la parathormone.

Il serait ainsi possible de juger de l'effet de doses physiologiques et pharmacologiques de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sur de tels modèles.

D'autre part, la pathologie humaine avec les R V R hypophosphatémiques liés à l'X, et des modèles animaux (souris "Hyp" hypophosphatémique découverte par EICHER et coll., 1976 (50)) permettent d'isoler au moins deux systèmes de transport du Phosphore dans le tube proximal (GLORIEUX et coll., 1972 (65), KROHN et coll., 1974 (101), O'DOHERTY et coll., 1977 (118)), l'un dépendant de P T H, situé dans la partie proximale du tubule, l'autre indépendant de P T H, mais sensible aux perfusions calciques dans la partie distale. Ainsi, avec GLORIEUX et coll., 1972 (65), on peut évoquer l'hypothèse qu'un métabolite de la vitamine D (non encore identifié) dont la synthèse dépendrait du taux de Calcium, agirait directement sur le transport du Phosphore. L'importance de cette action rénale est discutée et certains auteurs, comme BONJOUR et coll., 1979 (15), attribuent l'effet "phosphatémique" du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> à son impact intestinal et osseux, l'effet rénal n'en étant qu'une conséquence.



#### 4. Action sur les Parathyroïdes.

L'existence d'une interrelation étroite entre la sécrétion de P T H et le métabolisme de la vitamine D est actuellement admise sur la foi de constatations cliniques (augmentation du taux de P T H chez des enfants carencés, dont on maintient la calcémie à une concentration normale (FISHER et coll., 1973 (55)), expérimentales (effet inhibiteur des différents métabolites sur la sécrétion de P T H, tant in vitro (CHERTOW et coll., 1975 (31)) qu'in vivo (CHERTOW et coll., 1975 (31), CARE et coll., 1976 (29)) et biochimiques (accumulation intra-parathyroïdienne de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> : HENRY et NORMAN, 1975 (85); localisation nucléaire du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> marqué chez le poulet : BRUMBAUGH et coll., 1975 (27); celle-ci n'est pas retrouvée par DELUCA, 1978 (41)). Pour certains, le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est la forme active (HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79), BALSAN et GARABEDIAN, 1977 (8); pour d'autres, c'est le 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (CARE et coll., 1976 (29), HENRY, 1977 (86), DELUCA, 1978 (41)).

L'isolement d'un récepteur cytosolique spécifique présentant une haute affinité pour le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (BRUMBAUGH et coll., 1975 (27), HAUSSLER et coll., 1977 (81)) et la découverte d'une Ca B P (OLDHAM et coll., 1974 (120), BALSAN et GARABEDIAN, 1977 (8)) sont en faveur d'une action nucléaire du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> au niveau de ces glandes, dont le mécanisme intime



est encore inconnu (inhibition de la biosynthèse ou de la sécrétion de P T H, ou simple renforcement de l'effet inhibiteur du Ca...).

Ainsi, les glandes parathyroïdes sont-elles un nouvel organe cible de la vitamine D, soumises à un rétro contrôle négatif dans ce vaste système endocrinien.

##### 5. Action sur le Muscle.

L'asthénie musculaire observée dans les rachitismes a longtemps été expliquée par l'hypophosphorémie générale et la baisse d'A T P intra-cellulaire qui en résultait. Des études plus récentes menées par BIRGE et HADDAD, 1975 (13) ont confirmé l'augmentation d'A T P et de Ph dans les cellules musculaires de tissus en culture, sous 25 OH D<sub>3</sub>, et ont montré la richesse de récepteurs pour ce métabolite. Cependant, la disparition très rapide de la faiblesse musculaire, sans modification de la phosphorémie, constatée par HENDERSON et coll., 1974 (83), DELUCA, 1976 (40) et dans notre observation, semble indiquer que le muscle, au même titre que l'intestin et l'os, est lui aussi un organe cible de la vitamine D. Le métabolite en cause n'est pas connu; il n'a pas été retrouvé de localisation nucléaire du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> marqué dans le muscle par DELUCA, 1978 (41).



Enfin, d'autres substances, tels le magnésium, le sodium, le potassium, pourraient vraisemblablement être intéressées par l'action de la vitamine D, ainsi que le métabolisme des hydrates de carbone par l'effet indirect sur les citrates ou sur les phosphorylases.

#### G. REGULATION.

L'inhibition exercée par la concentration intra-hépatique de 25 OH D<sub>3</sub> sur la 25 hydroxylase (BHATTACHARYYA et DELUCA, 1973 (11)), plus qu'une véritable régulation, ne constitue qu'un simple "goulet d'étranglement", car elle est facilement débordée, comme en témoigne l'élévation du taux circulant de 25 OH D<sub>3</sub> lors de l'administration de fortes doses de vitamine D (HADDAD et STAMP, 1974 (72)).

Par contre, la 1 $\alpha$  hydroxylase rénale est étroitement réglée par les taux de Ca, de Ph, et du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> lui-même, selon le mécanisme classique de feed back de tout système endocrinien, mais cette régulation ne peut jouer qu'après l'apparition du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, qui provoque la production de 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (TANAKA et DELUCA, 1974 (161), DELUCA, 1976 (40)).

— Une première boucle de la régulation est formée par le couple Ca - P T H.

On constate, en normo-calcémie, la présence de deux métabolites; en hypocalcémie, l'accumulation



du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et la suppression du 24-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>; en hypercalcémie, le phénomène inverse (DELUCA, 1978 (41)). Le médiateur de cette régulation est la parathormone (GARABEDIAN et coll., 1972 (61)). L'hypocalcémie provoque la sécrétion de P T H qui active à son tour la 1 $\alpha$  hydroxylase rénale.

Les deux hormones associent alors leurs effets pour mobiliser le calcium de toutes ses sources, intestinale (1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> seul), osseuse (synergie de P T H avec 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), rénale (1-25 et P T H); la phosphaturie provoquée par P T H serait compensée par l'effet rénal et intestinal du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. La normalisation de la calcémie stopperait alors la sécrétion de P T H et sans doute celle du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

Les délais nécessaires à la production et à l'action du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> font penser que ce mécanisme n'est mis en jeu que pour des demandes calciques prolongées, les ajustements rapides utilisant le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> circulant (DELUCA, 1978 (41)).

— Le phosphore constitue la deuxième boucle de ce système régulateur. Toute hypophosphorémie stimule la production du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, indépendamment de la présence de P T H (HUGHES et coll., 1975 (94)).

L'absence de P T H de ce circuit tend à assurer l'épargne de l'os, et un minimum de modification de la calcémie concomittante à l'élévation de la phosphorémie. Ainsi, le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> semble être une véritable hormone "phosphatémique".



— L'auto-contrôle du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  sur sa propre production constitue la troisième boucle (HENRY et coll., 1974 (84)). LARKINS et coll., 1975 (104) ont montré que les inhibiteurs de biosynthèse, comme l' $\alpha$  amanitine, annulent cet effet et que le  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  stimulerait la synthèse d'une protéine inhibitrice de la  $1 \alpha$  hydroxylase.

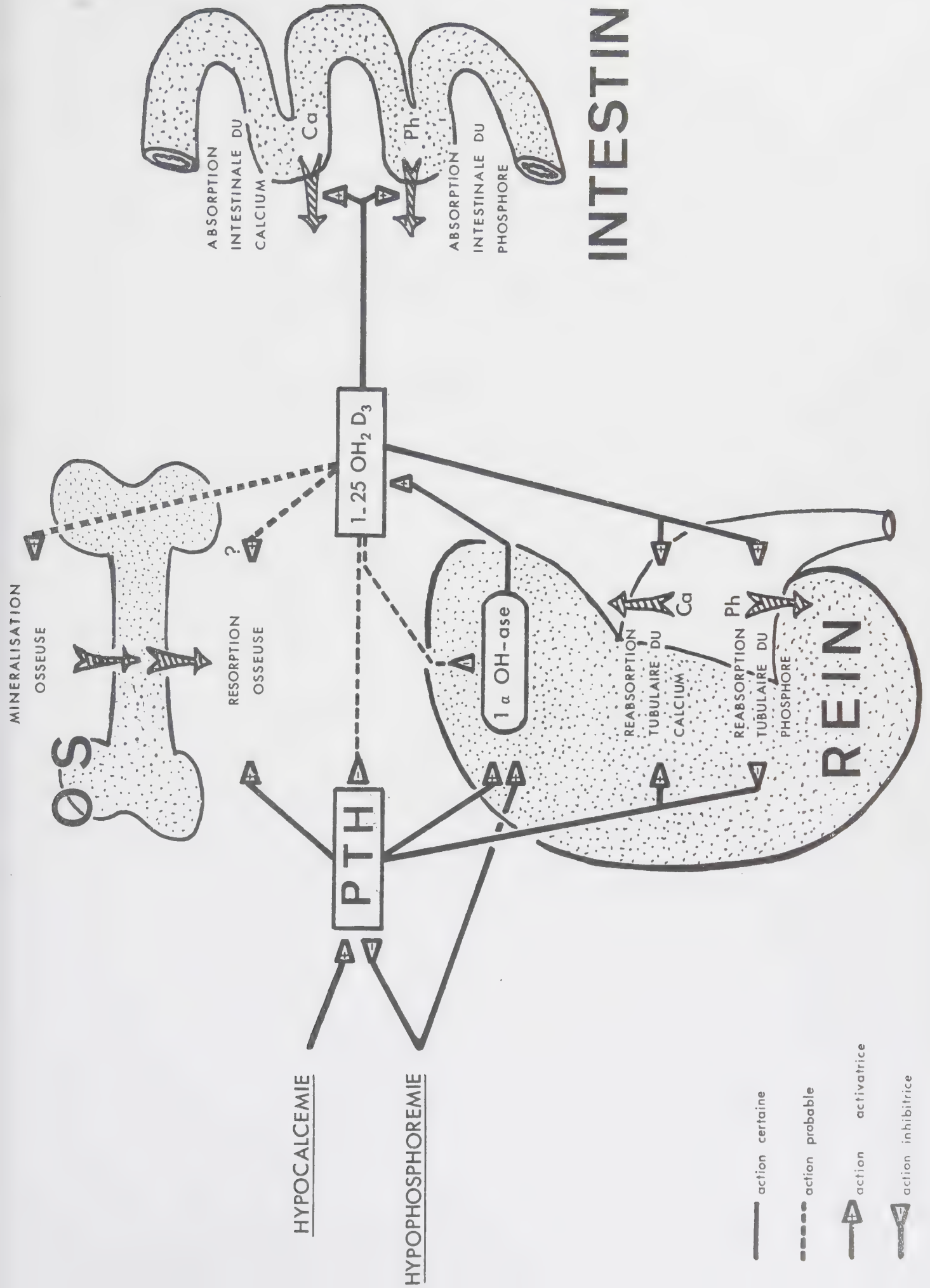
Rappelons que cette régulation n'est mise en jeu qu'après l'apparition du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  qui active la 24 hydroxylase et permet ainsi la production du  $24-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  (TANAKA et DELUCA, 1974 (161), DELUCA, 1976 (40)).

Enfin, comme il a été vu précédemment, le  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  exerce une action inhibitrice sur la sécrétion même de la parathormone.

Dans des circonstances de demande calcique accrue, telles la croissance, la grossesse, la lactation, le taux de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  est élevé, ce qui implique d'autres interrelations hormonales. En effet, la prolactine (SPANOS et coll., 1976 (150)), les oestrogènes (TANAKA et coll., 1976 (162)), G H, et même le cortisol (LUKERT et coll., 1973 (107)) stimulent tous la production du  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ ; l'action de ces hormones est-elle directe ou indirecte par l'intermédiaire de P T H, comme pour la calcitonine par exemple, la question n'est pas encore résolue.



# INTESTIN





C H A P I T R E    V

ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES  
ET BIOLOGIQUES DES "R V R".



#### A. TRAITS COMMUNS AUX "R V R" idiopathiques.

Quelle qu'en soit son origine, le déficit en vitamine D au niveau de ses organes cibles se traduira par :

- un développement exubérant et anarchique du cartilage de croissance,
  - l'absence de minéralisation de l'ostéofide responsable d'os mous, donc déformables,
  - et une hypotonie musculaire généralisée,
- la sévérité de ces lésions dépendant de l'intensité et de la durée du déficit, tout au long de la croissance.

Ainsi, peut-on trouver un tableau clinique commun à ces R V R, caractérisé chez l'enfant par l'association de :

- . troubles de la marche dus à l'hypotonie musculaire et aux déformations squelettiques, prédominantes aux membres inférieurs (responsables de genu varum ou valgum, de coxa vara bilatérale entraînant une démarche dandinante, d'incurvations diaphysaires), au thorax et au bassin, avec une cyphoscoliose secondaire;
- . fatigabilité, d'intensité variable,
- . et retard staturo-pondéral, aboutissant chez l'adulte à un véritable nanisme dysharmonieux car micromélique.



Ces lésions se traduisent par un tableau radiologique commun avec la présence de:

- . signes métaphysaires comprenant un élargissement transversal, puis une incurvation en cupule, avec un aspect flou et irrégulier du bord de la métaphyse, en même temps que s'accroît l'espace épiphyse-métaphyse;
- . signes épiphysaires avec retard d'apparition des points d'ossification et une radio-transparence des noyaux;
- . signes diaphysaires montrant parfois un aspect de déminéralisation intense avec des corticales le plus souvent très amincies;
- . fissures de Looser Milkman enfin, qui, bien que pathognomoniques de l'ostéomalacie, ne sont pas retrouvées dans tous les types de R V R.

Chez l'adulte, il ne persiste du tableau précédent qu'un aspect dysmorphique de l'ensemble du squelette, avec défaut de remodelage métaphysaire, os trapus et déformés, tout particulièrement aux membres inférieurs, et éventuellement des fissures de Looser Milkman.

Ainsi, le tableau clinique et radiologique décrit ci-dessus évoque à s'y méprendre le rachitisme carentiel commun, vu à un stade de carence prolongée, donc sévère, et une de ses formes particulières : le rachitisme carentiel à début tardif. Ce n'est que le test de sensibilité à la vitamine D qui permettra de réfuter ces



diagnostics. L'administration d'une seule dose orale de 250  $\mu$ g à jeun le matin de 25 OH D<sub>3</sub> normalise dans un délai de 10 à 15 jours la calcémie et la phosphorémie, quelle que soit la sévérité du rachitisme carentiel, dose qui ne corrige en aucun cas les anomalies biologiques des R V R idiopathiques (BALSAN et GARABEDIAN, 1977 (9)).

Parmi les chondrodysplasies génotypiques, seules la dysostose métaphysaire et l'hypophosphatasie peuvent aussi prêter à confusion chez l'enfant.

Si la forme grave de la dysostose métaphysaire ne prête guère à discussion, la forme atténuée, décrite en 1949 par SCHMID, affection d'une extrême rareté, se manifeste cliniquement dès les premières années de la vie par des troubles de la marche, une insuffisance staturale et des déformations des membres, sans atteinte crânio-faciale, se traduisant à l'âge adulte par un nanisme dysharmonieux, micromélique, et radiologiquement par un aspect élargi et irrégulier des métaphyses des os longs des membres, une ligne métaphyso conjugale déchiquetée contrastant avec des épiphyses normales et des diaphyses courtes et épaisses. A l'âge adulte, la calcification des métaphyses se produit, ne laissant persister que leur élargissement et un raccourcissement des os longs. C'est le bilan phosphocalcique parfaitement normal, parfois avec une légère note hypercalcémique, qui apporte la clé du diagnostic.



Quant à l'hypophosphatasie, individualisée en 1948 par RATHBUN, seule sa forme retardée (débutant entre 6 mois et 2 ans) présente des symptômes cliniques et radiologiques très voisins de ceux des R V R. Ce trouble métabolique, de transmission récessive autosomique responsable d'un défaut d'ossification des métaphyses, porte une signature biologique bien caractéristique avec l'effondrement des phosphatases alcalines (10 à 20 UB au lieu de 40 UB chez l'enfant) et la présence de phosphoryléthanolaminurie à la chromatographie urinaire, alors que la phosphorémie et la calcémie sont normales (calcémie parfois légèrement augmentée).

Enfin, les séquelles de R V R chez l'adulte, avec son nanisme dysharmonieux et ses déformations squelettiques, se distinguent facilement de l'achondroplasie avec son atteinte crânio-faciale caractéristique, et d'une dyschondrostéose avec la modification typique de l'avant-bras "en dos de fourchette". La discussion avec une pycnodysostose et avec une dysplasie métabysaire familiale ou maladie de Pyle paraît bien théorique. Dans ces diverses maladies génotypiques, le bilan phosphocalcique est, bien sûr, strictement normal.

Si l'unité anatomique est aussi retrouvée avec présence des critères histo-morphométriques de l'ostéomalacie sur les biopsies osseuses, c'est, en revanche, la diversité des tableaux biologiques qui va permettre d'individualiser les différentes variétés de R V R dits "idiopathiques".



## B. DESCRIPTION DES DIFFERENTS TYPES DE "R V R" DITS IDIOPATHIQUES.

Ne soulignant que les particularités cliniques et radiologiques de chacun des types, nous préciserons les paramètres biologiques tels qu'ils doivent être actuellement envisagés, et leur évolution sous traitement.

### 1. Le "R V R" hypophosphatémique héréditaire.

Le plus fréquent des trois est le "R V R hypophosphatémique héréditaire" nommé le "X linked hypophosphataemic rickets" dans la littérature anglo-saxonne.

Si la transmission dominante liée à l'X est retrouvée dans les deux-tiers des cas, l'étude génétique de BRIARD-GUILLEMOT et coll. de 1972 (20) montre d'autres transmissions possibles, père-fils par exemple, et même des cas sporadiques, preuve que ce groupe n'est sûrement pas homogène.

Deux fois plus fréquent chez la fille, mais moins sévère chez elle semble-t-il, il se manifeste dans la deuxième année de la vie par un retard à l'acquisition de la marche, des déformations squelettiques provoquées par celle-ci et un retard de croissance. On note par contre, l'absence d'hypotonie, et si la fatigabilité peut être un symptôme dominant et persister alors à l'âge adulte, le plus souvent le rachitisme semble s'éteindre après la puberté; cependant, des reprises évolutives sont possibles à l'occasion d'une grossesse, de la lactation ou en période post-ménopausique.



L'aspect du facies est particulier, avec le front bombé, le nez petit de type immature à base élargie, et les pentes anti-mongoloïdes des fentes palpébrales; une alopécie, un albinisme, une crâniosynostose sont exceptionnellement associés. Enfin, si l'éruption dentaire et l'émail sont normaux, la dentine est souvent défectueuse.

Le tableau biologique est dominé par l'hypophosphorémie, franche, constante, présente dès les premiers mois de la vie, permettant un diagnostic précoce dans un contexte familial (STICKLER, 1969 (156)) et par l'hyperphosphaturie évaluée actuellement par des explorations dynamiques, en particulier la clearance du Phosphore et le taux de réabsorption tubulaire du Phosphore. Aucune autre fuite rénale de métabolites n'est notée : absence d'aminocidurie, d'acidose hyperchlorémique et de glycosurie. La calcémie est normale, les Phosphatases alcalines normales ou légèrement augmentées, la calciurie souvent abaissée. Le taux de parathormone circulante dosé par différents auteurs a toujours été trouvé normal (ARNAUD et coll., 1971 (3), REITZ et coll., 1973 (135), FANCONI et coll., 1974 (54), HAHN et coll., 1975 (73)). Le dosage des métabolites de la vitamine D est particulièrement intéressant; ainsi, le taux sérique de 25 OH D<sub>3</sub> chez les sujets non traités est normal, s'élevant sous apport vitaminique (HADDAD et coll., 1973 (71)) et le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> circulant est retrouvé normal par la plupart des auteurs (HAUSSLER et coll., 1977 (80), 1979 (82), DELUCA, 1978 (41)) et légèrement abaissé dans les travaux de SCRIVER et coll., 1978 (146), mais il n'est jamais augmenté comme on pourrait s'y attendre devant une hypophosphorémie.



L'étude isotopique de l'absorption intestinale du  $\text{Ca}^{47}$  est normale (FRASER et coll., 1977 (60)) ainsi que celle du Phosphore (GUNTHER et coll., 1943 (69), GERBEAUX-BALSAN, 1965 (63)) en cas de déplétion calcique uniquement.

L'étude anatomique de l'os met en évidence, en plus des signes d'ostéomalacie, une anomalie de la structure lamellaire de l'os compact (ENGFELDT et coll., 1956 (52)). Il ne semble pas que cette étude ait reçu de confirmation plus récente.

La vitamine D à très fortes doses (au delà de 50.000 UI/jour jusqu'à 100.000 UI/jour et même plus) ou le 25 OH  $\text{D}_3$  (de 8.000 à 24.000 UI/jour) utilisé par EARP et coll., 1970 (48), PAK et coll., 1972 (124), COHANIM et coll., 1972 (33) corrigent les déformations osseuses, les signes métaphysaires radiologiques, mais en aucun cas n'apportent une guérison complète. Il persiste le retard de taille, les anomalies de la trame osseuse sur les images radiologiques, et la fuite phosphorée. De plus, ces doses ne peuvent être maintenues en raison de la fréquence des accidents d'intoxication et du risque rénal de néphrocalcinose.

Le 1-25  $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , aux doses de 1 à 3  $\mu\text{g}$  /jour, de maniement plus aisé, ne corrige que transitoirement le T R P et la phosphorémie (BRICKMAN et coll., 1972 (21), GLORIEUX et coll., 1973 (66), RUSSELL et coll., 1975 (142)) et était considéré par ces mêmes auteurs comme dénué de tout effet osseux, dans leurs études de courte durée il est vrai (21 jours). Très récemment, GLORIEUX et coll., 1979 (67) et DREZNER et coll., 1979 (46) ont montré par des traitements de longue durée (8 à 12 mois) une action minéralisante objectivée par les études histomorphométriques.



## 2. Le Rachitisme "pseudo carentiel" familial.

Le Rachitisme "pseudo carentiel" familial (vitamine D dependency rickets, en littérature anglo-saxonne) s'oppose en tous points au précédent.

### a) Forme classique (type 1)

Décrit par PRADER, il est beaucoup plus rare; sa transmission semble se faire selon le mode récessif autosomique, et la consanguinité des parents est fréquente (BALSAN et coll., 1972 (5)).

Atteignant plus souvent le garçon, dès la première année de la vie, il est remarquable par l'intensité et la gravité des manifestations de l'hypocalcémie (tétanie, agitation, crises convulsives généralisées à répétition), par une hypotonie musculaire majeure réalisant souvent un tableau pseudo myopathique, associés à des douleurs dues aux multiples fractures osseuses, confinant ces enfants au lit. La radiologie objective l'aspect absolument typique d'un rachitisme carentiel sévère avec la présence de très nombreuses fissures de Looser Milkman.

La biologie est conforme au stade III décrit par FRASER et coll., 1967 (57) du Rachitisme carentiel avec une calcémie très basse ( $< 60$  mg/l), une hypophosphorémie, des Phosphatases alcalines très élevées, un effondrement de la calciurie, une hyperaminoacidurie et une réaction hyperparathyroïdienne secondaire importante (taux AMP cyclique urinaire augmenté, taux de P T H i très élevé). Les études isotopiques objectivent la malabsorption intestinale du Calcium et du Phosphore (HAMILTON et coll., 1970 (74), BALSAN et coll., 1975 (6)) corrigée par de très fortes doses de vitamine D



(ROSEN et FINBERG, 1972 (140)). Au cours de l'évolution de la maladie, l'hypocalcémie s'aggrave, tandis que s'élève la phosphorémie, associée à une résistance à la P T H exogène.

Le taux de 25 OH D<sub>3</sub> est normal, alors que le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est retrouvé effondré par FRASER et coll., 1973 (59), BALSAN et coll., 1975 (6), HAUSSLER et coll., 1977 (80), DELUCA, 1978 (41).

Contrairement au R V R hypophosphatémique héréditaire, de fortes doses de vitamine D (20.000 à 50.000 UI/jour) ou de 25 OH D<sub>3</sub> (0,25 à 1 mg/jour : BALSAN et coll., 1972 (5)) apportent une guérison absolument complète. En effet, la croissance reprend, avec une vitesse même accélérée, tous les signes radiologiques disparaissent en quelques semaines, les paramètres biologiques se normalisent, en commençant par la phosphorémie, deux mois plus tard la calcémie.

Dernière note fondamentale, FRASER et coll. en 1973 (59) montrent l'extrême sensibilité au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> avec des doses très faibles (1 à 2  $\gamma$ /jour).

A ce tableau typique du Rachitisme "pseudo carentiel" familial, il convient d'apporter quelques nuances, biologiques, cliniques et génétiques.

#### b) Forme résistante au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (type 2).

MARX et coll., 1978 (109), BROOKS et coll., 1978 (24), BALSAN et coll., 1979 (10) et ZERWEKH et PAK, 1979 (173) rapportent chacun une observation de Rachitisme "pseudo carentiel" avec résistance au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (doses > 5  $\gamma$ /jour) qui d'ailleurs est trouvé à un taux élevé dans le sérum, et concluent à la possibilité d'un défaut de sensibilité des organes cibles au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.



Dans ce sous-groupe, une hétérogénéité clinique apparaît également : cas sporadiques et de révélation plus tardive pour BROOKS (24) et MARX (109), associé à un déficit de la 25 hydroxylase pour ZERWEKH (173), héréditaire avec une alopecie congénitale pour BALSAN (10).

Sur le plan génétique, la fréquence des cas sporadiques est loin d'être négligeable. Ainsi, PEQUERIAU, 1971, dans sa thèse (127), en rapporte 16 cas sur 33. Ce groupe sporadique apparaît lui-même hétérogène, et suggère l'existence de formes de "transition" entre le pseudo carentiel et l'hypophosphatémique familial.

c) Forme hypophosphorémique et normocalcique.

Ainsi, ROYER en 1961 (141) rapporte 4 observations de "syndrome de PRADER" typique sur le plan clinique et radiologique, mais hypophosphorémique et normocalcique sur le plan biologique. La guérison est totale avec des doses de 20.000 UI/jour de vitamine D. En 1970, STICKLER et coll. (157) présentent 2 cas identiques. Du fait de cette réponse à la vitamine D, la tendance actuelle est de les considérer comme une forme sporadique de PRADER, mais on ne connaît pas les taux de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  dans ces cas.

3. Le "R V R" idiopathique à début tardif de Mc CANCE.

Enfin, il est classique d'isoler le "R V R idiopathique à début tardif" de Mc CANCE (111).

Toutes les observations publiées (une vingtaine actuellement) concernent des cas sporadiques, se manifestant après



5 ans ou plus tard. La symptomatologie est dominée par l'importance des douleurs osseuses et de la faiblesse musculaire, conduisant souvent au diagnostic de myopathie ou de myasthénie. Les déformations squelettiques apparaissent secondairement et deviennent rapidement considérables. Les images radiologiques, avec la présence d'innombrables fissures de Looker Milkman, confirment la sévérité de cette ostéomalacie.

La phosphorémie est particulièrement basse (souvent inférieure à 10 mg/l), associée à une tendance hypercalcémique. Le caractère hyperglycinurique n'est ni constant, ni pathognomonique.

De très fortes doses de vitamine D (10 à 25 mg/jour) associées à du Calcium et du Phosphore, améliorent l'état clinique et biologique, les signes radiologiques ne se normalisant que très lentement. Des rémissions complètes après 5 ans d'évolution ont été signalées par DENT et FRIEDMAN en 1964 (42).

Cependant, l'individualité de ce troisième type de R V R idiopathique prête à discussion :

#### 4. Ostéomalacie des Tumeurs Mésenchymateuses.

En effet, des tableaux tout à fait comparables (cliniquement, biologiquement, radiologiquement) ont été rapportés chez des sujets porteurs d'une tumeur mésenchymateuse, dont l'observation princeps de Mc CANCE !

L'étude des 14 cas colligés par LEJEUNE et coll., 1979 (106) de 1947 à 1977 à propos d'une observation, et



de 5 cas plus récents (WYMAN et coll., 1977 (170), ASCHINBERG et coll., 1977 (4), DREZNER et FEINGLOS, 1977 (45), NORTMAN et coll., 1979 (117) et MEUNIER et coll., 1980 (Clinique de Rhumatologie du Professeur VIGNON à LYON, "à paraître")), permet de préciser les points suivants :

- tous sont sporadiques;
- l'âge d'apparition est variable (enfant de 5 ans, adolescent, adulte - 60 ans);
- le syndrome ostéomalacique est cliniquement, radiologiquement et biologiquement comparable en tous points à celui décrit par Mc CANCE;
- l'étude histologique affirme l'ostéomalacie;
- le délai d'apparition et/ou de découverte clinique de la tumeur est très variable (9 mois à 12 ans);
- ces tumeurs, situées dans l'os ou dans les tissus mous, sont toutes d'origine mésenchymateuse, mais très diverses et de classification anatomo-pathologique difficile;
- l'étude biologique plus approfondie réalisée dans les cas de LEJEUNE (106), DREZNER (45), NORTMAN (117) et MEUNIER et coll., 1980 ("à paraître"), montre que le taux de P T H est normal, ainsi que celui du 25 OH D<sub>3</sub>, mais le taux du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est bas;
- l'ablation chirurgicale de la tumeur est suivie d'une guérison clinique, radiologique, et d'une remontée de la phosphorémie, mais les récurrences sont possibles (cas de LEJEUNE);
- le traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> assure une guérison totale, en particulier biologique dans l'observation de DREZNER (45), alors que seule persiste la fuite phosphorée dans les cas de LEJEUNE (106), NORTMAN (117) et MEUNIER et coll., 1980 ("à paraître").



### 5. Ostéomalacie hypophosphorémique vitamino-résistante idiopathique de l'adulte.

Enfin, à la suite des descriptions de R V R vitamino-résistant idiopathique à début tardif de Mc CANCE, de l'ostéomalacie des tumeurs méenchymateuses, il faut ajouter l'ostéomalacie hypophosphorémique vitamino-résistante idiopathique de l'adulte, isolée par FANCONI et DENT en 1971 (53) (43), sur 27 cas. Toutes les observations actuellement publiées (36 cas) concernent des adultes, sans aucun antécédent de rachitisme dans l'enfance, d'âge variable (16 ans à 60 ans). Tous les cas sont sporadiques.

Le tableau clinique est dominé par le syndrome musculaire à tendance proximale, pseudo myopathique, et par les douleurs osseuses; l'ostéomalacie évidente sur les images radiologiques est confirmée par l'étude histologique. Là aussi, la biologie est remarquable par la présence d'une hypophosphorémie marquée, d'une normocalcémie, de Phosphatases alcalines élevées, d'une hyperglycinurie fréquente. La parathormone est normale, le taux de 25 OH D<sub>3</sub> normal, s'élevant lors de l'administration de vitamine D<sub>3</sub>.

Lorsqu'on sait les difficultés que peut comporter dans certains cas la découverte de ces tumeurs lorsqu'elles sont de petite taille ou extra-osseuses, on peut donc se demander s'il ne s'agit pas, dans certains cas tout au moins, du même cadre. Cependant, un certain nombre de données concernant l'existence d'un taux normal de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> chez ces malades (OFFERMANN et coll., 1978 (119)) et son apparente inefficacité thérapeutique (OFFERMANN et coll., 1978 (119), WILLS et coll., 1979 (169)) semblent à



première vue devoir faire rejeter cette hypothèse. Mais le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> avant traitement n'a été recherché que dans deux cas, et la période sur laquelle le traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a été suivi ne dépasse pas 2 et 3 mois pour OFFERMANN et 3 semaines pour WILLS. OFFERMANN note malgré tout de petites modifications histologiques, et l'on demeure surpris dans ces conditions que soit obtenue une guérison presque complète (sauf la persistance de la fuite phosphorée) sous vitamine D (5 mg/jour), 3 g/jour per os de Phosphore et 1 g/jour de Calcium.

Il est également possible de rapprocher cette forme, pour un certain nombre d'observations tout au moins, du R V R hypophosphatémique familial, pour lequel le même traitement par la vitamine D<sub>3</sub> à fortes doses et le phosphore (3 g/jour) est efficace, alors que les essais de traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> de courte durée ont paru inefficaces, mais au long cours ont donné récemment d'excellents résultats (DREZNER et coll., 1979 (46)), GLORIEUX et coll., 1979 (67)).

#### C. SITUATION NOSOLOGIQUE DE NOTRE OBSERVATION.

Les manifestations dès l'âge de 2 ans de ce rachitisme permettent d'éliminer immédiatement les ostéomalacies hypophosphorémiques de l'adulte ainsi que les R V R idio-pathiques à début tardif de Mc CANCE dont les contours sont bien imprécis. Le recul évolutif semble aussi autoriser à rejeter l'hypothèse d'une ostéomalacie due à une tumeur mésoenchymateuse.



La discussion paraît se circonscrire entre le rachitisme "pseudo carentiel" familial, le R V R hypophosphatémique familial, ou alors une entité différente, non encore décrite à notre connaissance.

# 1. Comparaison avec le rachitisme "pseudo carentiel" familial.

Il est tentant de rapprocher notre observation de cette forme de rachitisme, en considérant d'une part le taux bas de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> alors que le taux de 25 OH D<sub>3</sub> à la même époque est normal, et d'autre part l'effet spectaculaire clinique, radiologique et histologique obtenu avec le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> à doses faibles (1 à 2  $\mu$  /jour) (FRASER et coll., 1973 (59), BALSAN et coll., 1975 (6 et 7), DELUCA, 1978 (41)).

Mais des divergences notables apparaissent sur le plan :

- génétique : la transmission récessive autosomique est prise en défaut;
- clinique : on ne retrouve pas les manifestations, très précoces, de l'hypocalcémie (hypotonie majeure, crises convulsives);
- biologique : si l'hypophosphorémie est compatible avec un syndrome de PRADER, on ne retrouve pas dans notre observation d'hypocalcémie associée à une réaction hyperparathyroïdienne secondaire caractéristique de cette entité. Il est vrai que nous n'avons pas connaissance des paramètres biologiques à l'âge de 2 ans dans notre cas, mais, comme le souligne BALSAN et GARABEDIAN, 1977 (9), dans les



syndromes de PRADER, après plusieurs années d'évolution, l'hypocalcémie persiste ou même s'accroît, tandis que la phosphorémie se normalise, que s'instaure une résistance à la P T H exogène et que s'élève le T R P.

— thérapeutique : des posologies supérieures à 1.000.000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub>, et de 250 µg/jour de 25 OH D<sub>3</sub> ont été totalement inefficaces chez notre malade, alors que des doses de 20 à 50.000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub> ou de 0,25 à 1 mg/jour de 25 OH D<sub>3</sub>, sans apport phosphoré supplémentaire, assurent une guérison complète dans les syndromes de PRADER, avec en particulier normalisation de la calcémie et de la phosphorémie.

Enfin, si le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> apparaît dans le PRADER comme une véritable hormonothérapie substitutive, il n'a à aucun moment corrigé les critères biologiques, en particulier la phosphorémie, dans notre observation (cf. Tableaux III et IV).

Au terme de cette comparaison, il semble difficile d'assimiler notre cas au Rachitisme "pseudo carenciel" familial, mais comme il a été rappelé au début de ce chapitre, ce groupe est loin d'être homogène :

Le type 2, caractérisé par un taux élevé de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et une résistance des organes cibles à ce métabolite, se différencie nettement de notre cas.

La forme décrite par ROYER et coll. 1961 (141) sous le nom de "Rachitisme pseudo carenciel hypophosphatémique normocalcique" s'en rapproche beaucoup. Ses 4 observations concernent des cas sporadiques, débutant dans la première année de la vie, remarquables par l'intensité du rachitisme (asthénie, importance des déformations



squelettiques, très nombreuses fissures de Looser-Milkman) confinant ces malades au lit. Les paramètres biologiques sont aussi conformes à notre cas : la calcémie est normale, la phosphorémie très basse, le taux de P T H i variable, le taux de 25 OH D<sub>3</sub> normal, le T R P abaissé (70% en moyenne). Quant au dosage du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, il n'a jamais été pratiqué dans ces cas.

Cependant, plusieurs critères manquent :

- l'épreuve de perfusion calcique, test à valeur discriminative pour ROYER entre le R V R hypophosphatémique et ce type de rachitisme pseudo carentiel hypophosphorémique, n'a pas été pratiqué chez notre malade;
- et surtout des doses relativement modérées (inférieures à 20.000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub> ou de 0,1 mg/jour de 25 OH D<sub>3</sub>) entraînent une guérison clinique, radiologique et biologique complète. Ceci nous paraît en définitive l'élément majeur de distinction de notre observation avec le rachitisme pseudo carentiel hypophosphorémique et normocalcique.

## 2. Comparaison avec le "R V R" hypophosphatémique familial.

Si l'âge de début, la calcémie normale associée à une hypophosphorémie et à la fuite phosphorée rénale, sans élévation de la P T H i, le taux normal de 25 OH D<sub>3</sub>, sont en faveur du R V R hypophosphatémique lié à l'X, un certain nombre d'arguments conduiraient à ne pas ranger notre observation dans ce cadre :

- génétique : l'absence de transmission héréditaire;
- cliniques : l'importance, même à l'âge adulte, de manifestations musculaires et osseuses, avec persistance de nombreuses fissures de Looser-Milkman et d'une ostéomalacie particulièrement intense à la biopsie osseuse;



- biologiques : le taux bas de  $1-25 (OH)_2 D_3$  s'opposant au taux normal contrôlé par HAUSSLER et coll., 1977 (80), DELUCA, 1978 (41);
- thérapeutiques enfin avec d'une part la résistance initiale à la charge phosphorée associée à la vitamine  $D_3$  à la dose de 100.000 UI/jour pendant 6 mois, et d'autre part l'effet spectaculaire du  $1-25 (OH)_2 D_3$  s'opposant aux résultats obtenus par GLORIEUX et coll., 1973 (66), BRICKMAN et coll., 1973 (22), RUSSELL et coll., 1975 (142). Précisons qu'il s'agissait là de travaux à court terme, sans étude histologique associée, sauf dans les cas étudiés par RUSSELL (mais le  $1-25 (OH)_2 D_3$  a été donné pendant 12 jours seulement et les biopsies osseuses ont été pratiquées dans 2 cas entre le quatrième et le onzième jour après l'administration du métabolite); dans un cas, il observe une légère modification, mais jugée non significative.

En fait, chacun de ces arguments semble pouvoir être discuté :

- génétique : il existe en effet, rappelons-le, des cas sporadiques (près du tiers, selon l'étude de BRIARD-GUILLEMOT et coll., 1972 (20));
- cliniques : si les manifestations du rachitisme ont été particulièrement marquées chez notre malade et si le syndrome ostéomalacique radiologique et histologique persistait avec une intensité inhabituelle à l'âge adulte, peut-être faut-il voir là simplement l'expression d'une forme particulièrement sévère et n'ayant bénéficié d'aucun traitement suivi pendant l'enfance, en dehors des nombreuses interventions de redressement.



- biologiques : le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a été retrouvé abaissé dans 13 cas étudiés par SCRIVER et coll., 1978 (146) ;
- thérapeutiques enfin : en effet, si la charge phosphorée associée à 100.000 UI/jour de vitamine D pendant 6 mois n'a pas corrigé initialement l'hypophosphorémie, il faut souligner que sa mauvaise tolérance digestive n'a pas permis de la maintenir aux doses conseillées de 3 g/jour et que sa posologie a souvent été ramenée à 2 et même 1 g/jour pendant cette période. D'ailleurs, la substitution ultérieure au Phosphore SANDOZ "forte" du FOSLYMAR, nettement mieux supporté, a permis, en maintenant pendant des périodes de plusieurs jours la posologie à 3 g/24 heures de normaliser transitoirement la phosphorémie (1,16 mmol/l) (cf. Tableaux VI et VII).

Quant à l'effet spectaculaire du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, il est tout à fait en accord avec les résultats récemment publiés après 8 à 12 mois de traitement par DREZNER ET coll., 1979 (46) et GLORIEUX et coll. lui-même, 1979 (67), travaux comportant une étude histologique.

Dans ces conditions, il ne nous semble pas en définitive que notre observation mérite l'individualisation d'un cadre particulier à partir du moment où il est admis que le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> peut être abaissé et que son administration en tout cas se montre efficace dans le R V R hypophosphatémique familial. Dans ses formes sporadiques, l'importance du tableau clinique dans l'enfance et à l'âge adulte, et les difficultés de normalisation de la phosphorémie par la phosphothérapie pouvant fort bien s'expliquer, dans notre cas, par une particulière gravité du processus pathologique.

|                                            |                                                       |                                       |                                |                      |                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|
|                                            |                                                       |                                       | R. "PSEUDO CARENTIEL" FAMILIAL |                      |                  |
|                                            | R.V.R. HYPOPHOSPHATEMIQUE                             |                                       |                                |                      |                  |
|                                            | FAMILIAL                                              |                                       | Type 1                         | Type 2               | Pseudo-carentiel |
|                                            |                                                       |                                       |                                |                      | pophosphorémique |
|                                            |                                                       |                                       |                                |                      | normocalcique    |
| TRANSMISSION                               | Dominant lié à l'X 2/3 cas                            | Autosomique                           | Sporadique ou                  | Sporadique           |                  |
|                                            | Sporadique ou autre 1/3 cas                           | récessif                              | familiaux                      |                      |                  |
| AGE DE DEBUT                               | 2 ans                                                 |                                       | 1 an                           |                      |                  |
| ASPECTS CLINIQUES                          | Déformations squelettiques                            | Hypotonie majeure                     |                                | Faiblesse musculaire |                  |
|                                            | Retard de croissance. Marche                          | Tétanie. Douleurs osseuses            |                                | re. Déformations     |                  |
|                                            | possible. Dentine défectueuse. Faciès particulier.    | Email defectueux                      | Alopécie                       | Douleurs osseuses    |                  |
| ASPECTS RADIOLOGIQUES                      | Aspect grillagé de la trame                           | Aspect d'ostéomalacie intense         |                                |                      |                  |
|                                            | Très peu de fissures                                  | Très nombreuses fissures ou fractures |                                |                      |                  |
| EVOLUTION SPONTANEE                        | Quiescence après la puberté                           | Troubles respiratoires. Accidents     | Confiné au lit                 |                      |                  |
|                                            | Récidives lors grossesse...                           | dents mortels. Confiné au lit         |                                |                      |                  |
|                                            |                                                       | Grabataire                            |                                |                      |                  |
| BIOLOGIE                                   |                                                       |                                       |                                |                      |                  |
| Ca <sub>s</sub>                            | N                                                     | ↓↓                                    | ↓↓                             | N                    |                  |
| Ph <sub>s</sub>                            | ↓                                                     | N ou ↓                                | N ou ↓                         | ↓↓                   |                  |
| PTH <sub>i</sub>                           | N                                                     | ↗                                     | ↗                              | N                    |                  |
| 25 OH D <sub>3</sub>                       | N                                                     | N                                     | N                              | N                    |                  |
| 1-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>      | N ou ↓                                                | ↓↓                                    | ↗                              | ?                    |                  |
| DOSES NECESSAIRES                          |                                                       |                                       |                                |                      |                  |
| Vitamine D <sub>3</sub> UI/j.              | > 1000 000 ⊖                                          | 20 à 50 000 ⊕                         | > 50 000 ⊖                     | 20 000 ⊕             |                  |
| 25 OH D <sub>3</sub> mg/j.                 | 0,1 à 2,5 ⊖                                           | 0,1 ⊕                                 | > 0,1 ⊖                        | 0,1 ⊕                |                  |
| 1-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> γ/j. | 1 à 2 minéralisation                                  | 1 ⊕                                   | > 5 ⊖                          | ?                    |                  |
| Ph élément g/j. per os                     | 2 à 3. Reprise croissance, normalisation phosphorémie | 0                                     | 0                              | 2 à 3 ⊕              |                  |

|                          |                          |                         |                         |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| R.V.R. A DEBUT TARDIF    | OSTEOMALACIE DES TU-     | OSTEOMALACIE HYPOPHOS-  | NOTRE OBSERVATION       |
| DE Mc CANCE              | MEURS MESENCHYMEUSEES    | REMIQUE DE L'ADULTE     |                         |
| Sporadique               | Sporadique               | Sporadique              | Sporadique              |
| > 5 ans                  | > 5 ans                  | > 14 ans                | 2 ans                   |
| Pseudomyopathique. Dou-  | Pseudomyopathiques. Dou- | Asthénie. Douleurs os-  | Déformations. Douleurs  |
| leurs osseuses. Déforma- | leurs osseuses. Tumeurs  | seuses. Tassements ver- | osseuses. Retard crois- |
| tions.                   | mésenchymateuses.        | tébraux                 | sance. Faiblesse muscu- |
|                          |                          |                         | laire.                  |
| Ostéomalacie majeure     | Ostéomalacie. Très nom-  | Ostéomalacie. Nombreu-  | Ostéomalacie intense.   |
|                          | breuses fissures         | ses fissures            | Fissure; et fractures   |
| Confiné au lit           | Gêne marche              | Gêne marche             | Confiné au lit          |
|                          | Grabataire               | Grabataire              |                         |
| N ou ↗                   | N                        | N                       | N                       |
| ↘                        | ↘                        | ↘                       | ↘                       |
| N                        | N                        | N                       | N                       |
| N                        | N                        | N                       | N                       |
| ?                        | ↘↘                       | N                       | ↘                       |
| > 100 000 ⊕              | 8 000 à 500 000 ⊖        | 200 000 ⊖               | > 100 000 ⊖             |
| > 2,5 ⊕                  | Exérèse tumeur ⊕         | ?                       | 2,5 ⊖                   |
| ?                        | Rechutes. 1 à 2 ⊕        | 1 à 2 ⊖                 | 1 à 2 ⊕                 |
| 1 à 2 ⊕                  | 2 à 3 ⊕                  | 3 ⊕                     | 3 mais persistance hy-  |
|                          |                          |                         | pophosphorémie          |



C H A P I T R E    V I

---

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE.



A la suite de l'analyse clinique et biologique des différentes formes de R V R, d'un certain nombre de données physio-pathologiques et du rappel des données actuelles sur la vitamine D et ses métabolites, il est possible d'envisager un essai d'interprétation pathogénique des R V R.

#### A. LE R V R HYPOPHOSPHATEMIQUE FAMILIAL.

Si les théories d'ALBRIGHT et coll., 1937 (2) (trouble de l'absorption intestinale du calcium) et d'ENGFELDT et coll., 1956 (52) (trouble primaire de l'os) paraissent difficilement acceptables à l'heure actuelle, l'hypothèse d'une tubulopathie a récemment été reprise à la suite des essais thérapeutiques avec les différents métabolites de la vitamine D.

Tout d'abord, l'absence de modification de la phosphorémie et de l'aspect histologique osseux par le 25 OH D<sub>3</sub> à doses physiologiques ou pharmacologiques pendant une longue durée, dans les études de EARP et coll., 1970 (48), PAK et coll., 1972 (124), COHANIM et coll., 1972 (33), fait éliminer un défaut de la 25 hydroxylation hépatique.

Les échecs du traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> de brève durée avec persistance de l'hypophosphorémie et absence de modifications radiologiques significatives, rapportées dans les travaux de GLORIEUX et coll. en 1973 (66), de BRICKMAN et coll. en 1973 (22) et de SCRIVER et coll. la même année (145) semblent conforter la théorie



d'un diabète phosphoré dû à un défaut primaire du transport du phosphore par le rein. Mais ces travaux n'ont pas comporté, semble-t-il, d'études histologiques sur biopsie osseuse, sauf pour les 3 cas étudiés par RUSSELL et coll., 1975 (142) dont nous avons vu précédemment la brève durée du traitement (12 jours) et la difficulté d'interprétation dans de telles conditions. De plus, l'effet remarquable de la phosphothérapie, en particulier avec la reprise de croissance et la normalisation de la phosphorémie rapportées par GLORIEUX et coll., 1972 (65), apporte un élément de plus en faveur de cette pathogénie. Dernier argument : les taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> retrouvés normaux par HAUSSLER et coll., 1977 (80) et DELUCA, 1978 (41), ou légèrement abaissés par SCRIVER et coll., 1978 (146), semblent faire exclure une anomalie de la biosynthèse de ce métabolite.

De plus, on connaît des modèles expérimentaux très comparables (la race de souris "Hyp" isolée par EICHER et coll. en 1976 (50)) dans lesquels on a pu mettre en évidence un trouble du transfert du phosphore, non seulement au niveau rénal, mais aussi intestinal, et une insensibilité de ces deux organes cibles au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

D'autres auteurs ont même proposé un défaut plus général intéressant les transferts du phosphore à travers toutes les membranes cellulaires, avec REY et FREZAL en 1966 (137).

Si un défaut de la biosynthèse de la vitamine D peut être exclu, une perturbation de la régulation de son métabolisme est évoquée par HAUSSLER et Mc CAIN, 1977 (79) et DELUCA, 1978 (41).



En effet, plusieurs arguments vont dans ce sens :

- Contrairement au processus normal de stimulation de la 1  $\alpha$  hydroxylase rénale par l'hypophosphorémie, le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> n'est pas élevé et même plutôt bas (HIRSCHMAN et coll., 1978 (88)).
- DREZNER et coll., 1979 (46) d'autre part notent l'absence de corrélation entre l'importance de la fuite phosphorée et la sévérité du rachitisme, mais en revanche une relation étroite entre le taux sérique de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et la minéralisation de l'os.
- De plus, le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> donné à long terme (un an et plus) assure une minéralisation et une guérison complète de l'ostéomalacie dans les études de GLORIEUX et coll., 1979 (67) (1  $\mu$ /jour) et DREZNER et coll., 1979 (46) (2 à 3  $\mu$ /jour), alors que les études histomorphométriques n'avaient pas montré de correction des paramètres osseux sous phosphothérapie. Ces résultats font conclure à GLORIEUX que les taux élevés de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ainsi obtenus permettent de corriger le défaut de réponse des cellules, par un effet presque pharmacologique et par une nette élévation de la phosphorémie (un supplément de phosphore per os est associé). DREZNER pour sa part pense qu'un défaut relatif de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> contribue à la pathogénie du R V R hypophosphatémique familial et signale une normalisation de la phosphorémie, mais ne précise pas s'il y a eu une supplémentation phosphorée. Il n'existe de toute façon pas actuellement, à notre connaissance, d'étude thérapeutique comparative comportant un groupe sous phosphothérapie seule et un groupe sous 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sans phosphore.



Mais même si l'on considère que l'hypophosphorémie, quel qu'en soit le mécanisme, représente le fait fondamental dans le R V R hypophosphatémique lié à l'X, il semble logique d'admettre qu'une modification permanente de la phosphorémie retentisse sur la régulation de la 1  $\alpha$  hydroxylase, enzyme située dans la cellule tubulaire rénale, donc directement sensible aux variations de concentration intra-cellulaire du phosphore.

Dans quelle mesure les données physio-pathologiques recueillies dans notre observation apportent-elles des éléments aux hypothèses pathogéniques précédentes ?

Un trouble du métabolisme de la vitamine D semble en effet assez nettement établi dans notre cas, d'une part par la diminution contrôlée à deux reprises du taux circulant de 1-25 (OH) $_2$  D $_3$ , contrastant avec des valeurs normales contrôlées tout au cours de la période d'observation du 25 OH D $_3$  avec élévation de son taux lors de l'administration de vitamine D $_3$ , et enfin par l'effet spectaculaire du 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  sur les signes cliniques et radiologiques et sur la minéralisation osseuse. La question demeure cependant, concernant cet effet thérapeutique, de savoir s'il doit être attribué à une action physiologique du 1-25 donné à doses substitutives ou à une véritable action pharmacologique, comme le suppose GLORIEUX, 1979 (67).

Quoi qu'il en soit, l'administration de 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  n'a pas permis de corriger l'hypophosphorémie, et on est donc amené à incriminer également dans notre cas un trouble



du métabolisme phosphoré. Celui-ci est bien établi par une hypophosphorémie franche qui ne paraît pas dépendre d'un trouble de l'absorption intestinale du phosphore, puisque la charge phosphorée per os a montré dans les meilleures conditions une élévation nette et même une normalisation de la phosphorémie et une importante augmentation de la phosphaturie. C'est donc un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore qu'il faut incriminer et, en effet, après recharge phosphorée, le T R P apparaît très nettement abaissé à 0,66.

En revanche, notre observation ne nous apporte aucun éclaircissement concernant les rapports unissant les troubles du métabolisme de la vitamine D et le diabète phosphoré.

#### B. RACHITISME "PSEUDO CARENTIEL" FAMILIAL.

La très grande sensibilité de ces malades au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> à des doses de 1  $\mu$  /jour, qui assure la guérison complète (clinique, radiologique, biologique et histologique) contrastant avec la nécessité de doses très élevées de vitamine D et de 25 OH D<sub>3</sub>, a amené FRASER et coll., 1973 (59) et BALSAN et coll., 1975 (7) à suggérer un déficit de la 1 $\alpha$  hydroxylase rénale. L'hypothèse a été confirmée par la découverte de taux effondrés de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> retrouvés par tous les auteurs : FRASER et coll., 1973 (59), BALSAN et coll., 1975 (6), HAUSSLER et coll., 1977 (80), DELUCA, 1978 (41), STANBURY et MAWER, 1978 (153). Cependant,



des études comparatives entre les rachitismes carentiels communs et le "pseudo carentiel" familial montrent une sensibilité au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> significativement différente : 0,5  $\mu$ /jour suffisent pour guérir un rachitisme carentiel commun, alors que 1 à 2  $\mu$ /jour sont nécessaires dans le "pseudo carentiel" (BALSAN, 1975 (6), FRAME et PARFITT, 1977 (56)).

Deux interprétations sont alors possibles :

- association au déficit enzymatique d'une diminution de sensibilité des organes cibles,
- ou diminution de la bio-disponibilité au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

Ce défaut de réceptivité apparaît d'ailleurs devoir être incriminé dans un certain nombre d'observations rapportées par MARX et coll., 1978 (109), BROOKS et coll., 1978 (24), ZERWEKH et PAK, 1979 (173), BALSAN et coll., 1979 (10), où le taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est élevé, et l'on observe une résistance à des doses supérieures à 5  $\mu$  de ce métabolite.

Ainsi pourrait-on définir au moins deux types de rachitisme "pseudo carentiel" familial : l'un se présentant comme une réceptopathie (type 2) et l'autre comme un déficit en 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> par enzymopathie (type 1), avec peut-être cependant un léger défaut de réceptivité des organes cibles.

Quant à la forme sporadique, normocalcique hypophosphorémique de ROYER, il paraît difficile, faute de données sur les effets et le taux du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dans ces 4 observations, de les situer dans ce cadre pathogénique.



#### C. R V R IDIOPATHIQUE A DEBUT TARDIF DE Mc CANCE.

Si quelques cas, dont celui décrit par Mc CANCE, présentaient en fait des Tumeurs ostéomalaciantes, aucune explication pathogénique n'est connue pour les autres observations de ce rachitisme vitamino-résistant.

#### D. OSTEOMALACIE DES TUMEURS MESENCHYMATEUSES.

La relation de cause à effet entre la tumeur et l'ostéomalacie semble bien démontrée par la guérison, ou tout au moins la franche amélioration du syndrome ostéomalacique lors de l'exérèse de cette tumeur. Le mécanisme n'en est pas entièrement élucidé. Les observations récemment publiées (DREZNER et FEINGLOS, 1977 (45), LEJEUNE et coll., 1979 (106), NORTMAN et coll., 1979 (117) et MEUNIER et coll., 1980 ("à paraître"), montrent un taux de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  très bas, contrastant avec le taux normal de  $25 \text{ OH D}_3$ , une fuite phosphorée, et une très nette amélioration osseuse obtenue avec des doses de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  allant de 1 à 3  $\gamma$  /jour.

Pour DREZNER et FEINGLOS, 1977 (45), la tumeur sécrète un facteur inhibant la  $1\alpha$  hydroxylase rénale. Le déficit en  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  est responsable du défaut d'absorption intestinale du Ca et du Ph, du défaut de minéralisation osseuse et de la fuite phosphorée rénale (rappelons que le taux de P T H est normal). DREZNER obtient en effet une normalisation de tous ces paramètres biologiques sous  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  seul (0,5  $\gamma$  /jour à 3  $\gamma$  /jour), puis après ablation de la tumeur et sous  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  associé.



Par contre, dans l'observation rapportée par NORTMAN et coll., 1979 (117), le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> n'a pas réduit la phosphaturie; celle-ci serait directement provoquée par une substance phosphaturiante sécrétée par la tumeur elle-même. Cette substance agirait donc sur le tubule rénal en inhibant la production de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et en empêchant la réabsorption du phosphore.

#### E. OSTEOMALACIE HYPOPHOSPHOREMIQUE DE L'ADULTE.

L'inefficacité du traitement par le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sur la minéralisation osseuse, mais avec une nette amélioration des signes cliniques (douleurs osseuses, faiblesse musculaire), ne paraît pas constituer un caractère distinctif dans la mesure où les traitements pratiqués n'ont été que de courte durée (2 à 3 mois pour OFFERMANN et coll., 1978 (119), 21 jours pour WILLS et coll., 1979 (169)). Il serait intéressant de disposer d'essais thérapeutiques plus prolongés, mais on peut noter sur la base des données précédentes l'absence également de correction de l'hypophosphorémie.

L'individualisation de ces cas par rapport au R V R hypophosphatémique familial repose donc sur l'apparition tardive des manifestations, et, par rapport à l'ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses, par l'absence de tumeur connue et le taux normal de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>; ces deux derniers critères comportent peut-être une certaine fragilité. En effet, on ne peut



que rappeler les difficultés de mise en évidence de certaines tumeurs du fait de leur petite taille ou de leur localisation extra-osseuse et du délai parfois très long de révélation (notions récemment confirmées par une publication de CROUZET et coll. à la Société Française de Rhumatologie du 16 janvier 1980 (37) et l'observation de MEUNIER et coll., 1980 ("à paraître") où il s'agit d'un kyste de la voûte du palais osseux découvert vingt ans après le début de la symptomatologie clinique et dont l'étude anatomo-pathologique révèle la nature : "fibrome odontogène"), et la rareté des observations d'ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique de l'adulte dans lesquelles on dispose d'un dosage de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ .

Signalons enfin deux observations exceptionnelles, dans lesquelles l'existence d'un abaissement du taux de  $25 \text{ OH D}_3$  et la guérison par ce métabolite (MANIS et NORMAN, 1975 (108) et RENIER et coll., 1977 (136)) ont fait incriminer un déficit de la 25 hydroxylation hépatique.

#### F. CRITERES DE CLASSIFICATION DES R V R.

Sur les bases de ces données physio-pathologiques et thérapeutiques et sur la fiabilité de certains critères (génétique, cliniques, biologiques, histologiques), peut-on envisager un essai de classification nouvelle des R V R et des ostéomalacies "vitamino-résistants" ?



- Certes le critère génétique nous paraît discutable dans la mesure où une notion familiale n'est pas toujours facile à mettre en évidence et où l'on est de ce fait appelé à retenir la possibilité de formes sporadiques dans un tiers des R V R hypophosphorémiques héréditaires et dans près de la moitié des rachitismes "pseudo carentiel" décrits par PRADER (Thèse de PEQUERIAU (127)).

- De même, les manifestations osseuses, cliniques, radiologiques et histologiques, ne semblent différer que par leur importance qui reflète essentiellement l'intensité de la perturbation du métabolisme phosphocalcique, et par leur âge de début parfois difficile à établir.

- En revanche, il semble que les données biologiques soient d'une grande importance en permettant d'opposer les formes hypocalcémiques (avec expression clinique éventuelle) du rachitisme "pseudo carentiel" familial aux autres variétés, toutes normocalciques; l'hypophosphorémie peut se rencontrer dans tous les cas, mais elle est particulièrement marquée dans l'ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses.

- Peut-on attendre davantage du dosage des métabolites de la vitamine D et de l'étude de leurs effets thérapeutiques ?

. Le dosage du 25 OH D<sub>3</sub> est normal dans tous les cas, à l'exception près des 2 observations de MANIS et NORMAN, 1975 (108) et RENIER et coll., 1977 (136).



. Le dosage du  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$  reste encore difficile à réaliser et si son taux est actuellement considéré comme très bas et de façon constante dans les rachitismes "pseudo carentiels" de type 1 et dans l'ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses, les opinions diffèrent en ce qui concerne son taux dans le R V R hypophosphatémique familial.

— Quant à l'effet thérapeutique, il semble que le traitement par la vitamine  $\text{D}_3$  et le  $25\text{ OH D}_3$  ne se montre efficace à fortes doses que dans le rachitisme "pseudo carentiel" familial de type 1 et peut-être dans les formes décrites par ROYER et Mc CANCE, les autres formes apparaissant véritablement résistantes à cette vitaminothérapie classique, bien qu'un apport phosphoré puisse améliorer la situation dans la plupart des cas et particulièrement dans les R V R hypophosphatémiques héréditaires.

En ce qui concerne l'effet du  $1-25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ , dont il est difficile de savoir si les doses habituellement administrées ont un effet substitutif ou pharmacologique, il semble s'être montré positif jusqu'à présent, à condition d'être donné pendant une période suffisante, non seulement dans le rachitisme pseudo carentiel de type 1 et dans l'ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses, mais également dans le R V R hypophosphatémique lié à l'X.

Sauf le type 2 de rachitisme "pseudo carentiel", pour lequel l'amélioration de l'état osseux n'a été



obtenu qu'avec des doses très supérieures (5 à 10  $\mu$ /jour : ZERWEKH et PAK, 1979 (173), BALSAN et coll., 1979 (10)), le test thérapeutique au 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ne semble donc pas très discriminatif.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît difficile de proposer dans l'immédiat une classification sur des critères diagnostiques basés essentiellement sur les taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> circulant et sur ses effets thérapeutiques, ces deux paramètres venant simplement compléter les critères précédents.



C H A P I T R E    V I I

APPROCHE THERAPEUTIQUE DES RACHITISMES  
ET DES OSTEOMALACIES VITAMINO-RESISTANTES.



## A. LES MOYENS THERAPEUTIQUES.

La vitamine D et ses métabolites, le Calcium et le Phosphore, sont les principales armes à notre disposition.

### 1. La Vitamine D

Les sources solaires et alimentaires pures (huiles de foie de poissons) étant peu pratiques, c'est la vitamine D synthétique qui est employée. Rappelons que l'Unité Internationale d'action biologique établie d'après l'effet anti-rachitique chez le rat carencé est référée actuellement au poids de substance.

Ainsi 1 mg = 40.000 U I.

Nous nous limiterons aux principales présentations utilisées en France.

Pour la vitamine D<sub>2</sub> ce sont :

- le Stérogyl<sup>x</sup> gouttes : 1 goutte = 0,01 mg, soit 400 U I;
- le Stérogyl<sup>x</sup> 15 A : en solution alcoolique buvable, ampoule à 15 mg, soit 600.000 U I;
- le Stérogyl<sup>x</sup> 15 H : buvable en ampoule à 15 mg, ou injectable en solution huileuse : ampoule à 15 mg, soit 600.000 U I.



Pour la vitamine D<sub>3</sub> ce sont :

- la vitamine D<sub>3</sub> B O N<sup>\*</sup> : en ampoule buvable de 5 mg,  
solution alcoolique, soit  
200.000 U I;  
ou en solution huileuse  
injectable, ampoule à 5 mg,  
soit 200.000 U I.

Il faut souligner l'existence de très nombreuses préparations de vitamines D associées soit à la vitamine A (Adégic<sup>\*</sup>, Auxergyl D<sub>3</sub><sup>\*</sup>, Palivite<sup>\*</sup>, Vitadone<sup>\*</sup> par exemple), soit à des préparations polyvitaminées (Hydro-sol B O N<sup>\*</sup>, Alvityl<sup>\*</sup>), soit à des sels de Calcium et de Phosphore (Frubiose calcique<sup>\*</sup>...) et vérifier la teneur en vitamine de chacune de ces préparations.

Le 25 OH D<sub>3</sub> est présenté sous forme de solution buvable :  
le Dédrogyl<sup>\*</sup>; 1 goutte : 5  $\mu$ g, soit 200 U I.

Le dihydrotachystérol est la Calcamine<sup>\*</sup>

- . soit en pilule à 1 mg = 40.000 U I;
- . soit en solution huileuse : 10 gouttes = 1 mg,  
soit 40.000 U I.

Le 1  $\alpha$  (OH) D<sub>3</sub> n'est pas actuellement commercialisé en France : 1  $\mu$ g = 40 U I.

Le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, commercialisé en Suisse sous le nom de Rocaltrol<sup>\*</sup> en capsule à 0,5 mcg, soit 0,5  $\gamma$  = 20 U I.

Le 5,6 transvitamine D<sub>3</sub> et le 5,6 trans 25 OH D<sub>3</sub> ne sont pas commercialisés en France et très peu utilisés.



Les accidents liés au traitement vitaminique sont de deux types :

- soit tétaniques, expliqués par l'hypocalcémie lors de l'administration des premières doses de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>; le 25 OH D<sub>3</sub> ou le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ne présentent pas cet inconvénient et sont donc intéressants à utiliser dans les formes hypocalcémiques;
- soit d'intoxication vitaminique avec les manifestations bien classiques de l'hypercalcémie (l'hypercalciurie étant connue pour en être le signe le plus précoce).

Les fortes doses de vitamine D comportent un risque de néphrocalcinose.

Le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ou son équivalent le 1 ~~2~~ OH D<sub>3</sub>, ont un très fort pouvoir hypercalcémiant, mais par leur demi-vie très brève, ces pics d'hypercalcémie sont rapidement résolutifs à l'arrêt du traitement, éventuellement aidé par la corticothérapie; ils comportent donc peu de risque rénal.

## 2. La Supplémentation Calcique

Elle peut se faire sous deux formes :

- soit injectable, avec du gluconate de calcium dilué dans des solutions glucosées ou salées isotoniques, comme par exemple le Calcium-Sandoz<sup>x</sup> injectable en ampoule de 5 à 10 ml; 1 ampoule de 10 ml apportant 90 mg de Calcium-élément;
- soit orale, par des comprimés effervescents, comme dans le Calcium-Sandoz<sup>x</sup> "forte" : 1 comprimé apportant 500 mg de Calcium-élément.



Les perfusions calciques (500 à 1.500 mg/m<sup>2</sup>/12 h.) permettent de normaliser rapidement une hypocalcémie en début de traitement vitaminique, surtout chez les jeunes enfants où les accidents d'hypocalcémie peuvent être graves.

Le calcium per os est, lui, utilisé au long cours dans les cas de déminéralisation intense. Il faut tenir compte de l'apport sodé de 12mEq/cp de Na en cas de régime de restriction sodée, et bien sûr respecter les contre-indications d'insuffisance rénale, lithiase calcique et surcharge calcique tissulaire éventuelles.

### 3. La Supplémentation Phosphorée.

La présentation habituelle est celle du Phosphore-Sandoz<sup>x</sup> "forte" dont chaque comprimé effervescent apporte 750 mg de Phosphore-élément. Les fortes doses peuvent entraîner une baisse de la calcémie et sont généralement mal supportées sur le plan digestif (nausées, diarrhées). D'autre part, l'apport sodé (7 mEq/cp) et potassique (5 mEq/cp) doit être aussi pris en compte en cas de régime restrictif de ces deux ions.

S'il existe d'autres préparations du Phosphore, tels l'Actiphos<sup>x</sup>, le Phosphore Armour<sup>x</sup>, une nouvelle présentation, le Foslymar<sup>x</sup>, comprimé dosé à 500 mg de Phosphore-élément, paraît intéressante, en assurant une absorption intestinale satisfaisante pour une meilleure tolérance digestive, permettant ainsi l'administration de posologies plus élevées.



Les autres thérapeutiques, parfois associées au traitement de certaines ostéomalacies (alcalinisant, magnésium...) ne paraissent pas avoir de place importante dans le cadre de notre étude.

## B. INDICATIONS EN FONCTION DES DONNEES PHYSIO-PATHOLOGIQUES.

### 1. Dans le "R V R" hypophosphatémique familial.

Aux premiers traitements exclusivement vitaminiques D, à très fortes doses (jusqu'à 400.000 U I/jour) dont le risque d'hypercalcémie interdisait la poursuite au long cours de telles doses, le 25 OH D<sub>3</sub>, d'un manie-  
ment plus facile, a permis d'obtenir des résultats comparables, mais toujours à des doses élevées. La supplémentation phosphorée introduite pourtant très tôt par SAVILLE et coll. en 1955 (cité par BALSAN (9)) n'a assuré qu'une meilleure tolérance du traitement vitaminique, les doses étant insuffisantes et mal réparties.

En accord avec les hypothèses pathogéniques plus récentes, la correction du déficit phosphoré et du trouble de minéralisation osseuse serait assurée par l'association du Phosphore per os et du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> :  
. le phosphore est donné selon le protocole établi par GLORIEUX et coll. dès 1972 (65), soit 0,5 à 2 g puis 3 g/jour, en prises fractionnées (6 prises par 24 heures);  
. la vitamine D, habituellement associée aux doses de 3.000 à 6.000 U I/jour nécessaires pour assurer



une calcémie normale, semble avantageusement remplacée par une dose de 1  $\gamma$ /jour de 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  (GLORIEUX et coll., 1979 (67)) ou 2 à 3  $\gamma$ /jour (DREZNER et coll., 1979 (46)).

Cette association assurerait les meilleurs résultats, tant cliniques (reprise de la croissance, disparition des déformations squelettiques) qu'histologiques (guérison complète de l'ostéomalacie) et biologiques (normalisation de la phosphorémie).

## 2. Rachitisme "pseudo carentiel" familial.

Dans l'hypothèse du déficit enzymatique de la 1  $\alpha$  hydroxylase rénale, le 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  semble être le traitement de choix, aux doses de 1 à 2  $\gamma$ /jour (BALSAN et coll., 1975 (6)). Cette posologie est suffisante pour maintenir une calcémie normale, sans supplémentation orale de calcium. Dans les cas d'hypocalcémie majeure du nourrisson, le 1-25 (OH) $_2$  D $_3$ , à doses légèrement supérieures, en assure la correction sans l'utilisation des perfusions calciques que l'état de ces enfants nécessitait auparavant avec les traitements vitaminiques D simples (Le 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  a été en effet proposé, en dehors de tout rachitisme, dans le traitement de l'hypocalcémie néonatale (RUSSELL et coll., 1979 (143)).

## 3. Les autres cas.

Le 1-25 (OH) $_2$  D $_3$  semble inefficace (aux doses habituelles 1 à 2  $\gamma$ /jour) dans le type 2 du rachitisme "pseudo carentiel" et d'intérêt encore modéré



dans les ostéomalacies hypophosphorémiques idiopathiques de l'adulte. Par contre, dans le cas des Tumeurs ostéomalaciantes, en pré-opératoire ou en complément du geste chirurgical, ou même lorsqu'elles sont fortement suspectées mais non encore découvertes, le 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a un effet minéralisant spectaculaire. La phosphothérapie est cependant toujours nécessaire.

Il est regrettable que l'on ne dispose pas encore en France d'une forme 1 $\alpha$  hydroxylée de la vitamine D, puisque, si ses indications pédiatriques sont peut-être rares, elles n'en sont pas moins absolues, et que, dans le cadre de la Rhumatologie, ses domaines d'utilisation semblent se préciser. L'ostéomalacie carentielle ne nécessite à l'évidence pas l'utilisation de tels métabolites. Par contre, les formes hypophosphorémiques non améliorables par la phosphothérapie isolée pourraient en bénéficier, soit dans des cas complexes, comme l'était notre observation, soit dans les cas relevant de Tumeurs mésenchymateuses notamment.



VIII. CONCLUSIONS



A propos d'un cas de rachitisme vitamino-résistant (R V R) hypophosphorémique observé à l'âge adulte, et d'une revue de la littérature, est entreprise une étude critique des R V R et ostéomalacies "vitamino-résistantes".

En dehors de certaines entités très particulières (ostéomalacie des Tumeurs méenchymateuses par exemple), l'individualité des diverses formes qui demeurent dominées par le R V R hypophosphatémique lié à l'X et par le rachitisme "pseudo carentiel" familial, tient davantage à leurs perturbations phosphocalciques qu'à leurs aspects cliniques ou radiologiques, qui sont assez monomorphes, à l'intensité près.

Caractérisée par certaines particularités (intensité des manifestations cliniques et histologiques d'ostéomalacie et difficulté de normalisation de la phosphorémie sous phosphothérapie) notre observation paraît devoir être considérée comme une forme sporadique de R V R hypophosphatémique, mais d'une inhabituelle sévérité.

Son intérêt principal réside à la fois dans la constatation d'un taux abaissé de  $1-25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  circulant et d'une efficacité spectaculaire d'un traitement au long cours par ce métabolite à des doses de 1 à 2  $\mu$  /jour avec disparition rapide des douleurs osseuses et de la faiblesse musculaire,



normalisation de l'aspect radiologique et amélioration remarquable de l'état histologique malgré la persistance de l'hypophosphorémie. Confortées par les résultats de certaines études récentes, ces constatations paraissent en effet éclairer d'un jour nouveau la pathogénie de ce type de rachitisme et apporter un argument en faveur de l'action minéralisante directe du 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et de son particulier intérêt dans le traitement des R V R.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine  
Alexis Carrel,  
Pour le Doyen et par délégation  
Le Premier Assesseur

*Guillaume*

Professeur L. ROCHE

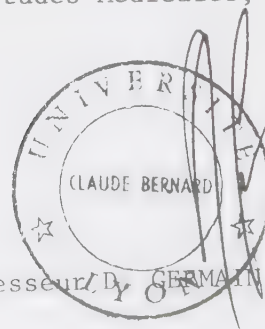
Le Président de la Thèse,

*Q. J. J.*

Vu et permis d'Imprimer

LYON, le **26 FEV. 1980**

Le Président de l'Université  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,



Professeur D. GERMAIN



IX. BIBLIOGRAPHIE .

---



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AARON J.E.  
Histological aspects of the relationship between vitamin D and bone.  
in Vitamin D, Edited by D.E.M. LAWSON  
Academic Press London 1978, pp. 201-265
- 2 - ALBRIGHT F., BUTLER A.M., et BLOOMBERG T.  
Rickets resistant to vitamin D therapy  
Am. J. Dis. Child, 1937, 54 : 529
- 3 - ARNAUD C., GLORIEUX F. et SCRIVER C.  
Serum parathyroid hormone in X linked hypophosphatemia.  
Science 1971, 173 : 845-847
- 4 - ASCHINBERG L.C., SOLOMON L.M., ZEIS P.M., JUSTICE P. and ROSENTHAL I.  
Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome : demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions  
J. Pediatr. 1977, 91, 1 : 56-60
- 5 - BALSAN S., GARABEDIAN M., et LE BOUADEC L.  
Le rachistisme vitaminorésistant pseudocarentiel hypocalcémique.  
Arch. Franç. Pediat. 1972, 29 : 287-304
- 6 - BALSAN S., GARABEDIAN M., SORGNIARD R., DOMMERGUES J.P., COURTECUISSÉ V., HOLICK M.F. and DELUCA H.F.  
Metabolites and analogs of vitamin D : Therapeutic effects in D deficiency and "pseudo-deficiency" rickets.  
in Vitamin D and Problems related to uremic bone disease.  
in Walter de Gruyter, Berlin 1975, pp. 247-258
- 7 - BALSAN S., GARABEDIAN M., SORGNARD R., HOLICK M.F. and DELUCA H.F.  
1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25 laphahydroxyvitamin D<sub>3</sub> in children : biologic and therapeutic effects in nutritional rickets and different types of vitamin D resistance.  
Pediatr. Res. 1975, 9 : 586-593
- 8 - BALSAN S. and GARABEDIAN M.  
Les rachitismes.  
Encycl. Med. Chir., Paris, Pédiatrie, 3, 1977, 4008 A<sup>10</sup>



- 9 - BALSAN S., and GARABEDIAN M.  
Les rachitismes : rachitismes vitamino-résistants.  
Encycl. Med. Chir., Paris, Pédiatrie, 3, 1977, 4008 A-30
  
- 10 - BALSAN S., GARABEDIAN M., LIEBERHERR M., GUERIS I. and ULMANN A.  
Serum 1-25 dihydroxyvitamin D concentrations in two different types of pseudo-deficiency rickets.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 1143-1148
  
- 11 - BHATTACHARYYA M.H. and DELUCA H.F.  
The regulation of rat liver calciferol 25 hydroxylase.  
J. Biol. Chem. 1973, 248 : 2969-2973
  
- 12 - BHATTACHARYYA M.H., and DELUCA H.F.  
Subcellar location of rat liver calciferol 25 hydroxylase.  
Arch. Biochem. Biophys. 1974, 160 : 58-62
  
- 13 - BIRGE S.J., and HADDAD J.G.  
25 hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism.  
J. Clin. Invest. 1975, 56 : 1100-1107
  
- 14 - BLUNT J.W. and DELUCA H.F.  
The synthesis of 25 hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>.  
Biochemistry 1969, 8 : 671-675
  
- 15 - BONJOUR J.P., CAVERZASIO J., FLASH H. and TRECHSEL U.  
Acute and chronic effects of vitamin D metabolites in the renal handling of phosphate.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 307-314
  
- 16 - BORDIER Ph.  
Early effects of vitamin D<sub>3</sub> and some analogues 25 OH D<sub>3</sub>, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, 1alpha OH cholecalciferol upon resorption formation and mineralization of bone, in nutritional or malabsorption osteomalacia with reference to serum (PTH, Ca, Ph, Alk. phosphatase  
in Vitamin D and problems related to uremic bone disease  
Walter de Gruyter, Berlin, 1975, pp. 133-148



- 17 - BORDIER P.J., RYCKWAERT A., MARIE P., MIRAVET L., NORMAN A.  
and RASMUSSEN H.  
Vitamin D metabolites and bone mineralisation in man.  
in Vitamin D, biochemical, chemical and clinical aspects related  
to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977, pp. 897-911
  
- 18 - BORDIER P., ZINGRAFF J., JUNGERS P., MARIE P., PECHET M.  
and RASMUSSEN H.  
The effect of  $1\alpha$  (OH)  $D_3$  and  $1\alpha$ -25 (OH) $_2$   $D_3$  on the  
bone in patients with renal osteodystrophy.  
Am. J. Med., 1978, 64 : 101-107
  
- 19 - BOUILLON R. and VAN BAELEN H.  
The transport of vitamin D.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 137-143
  
- 20 - BRIARD-GUILLEMOT M.L., RAVERDY E., BALSAN S., REY J. et  
FREZAL J.  
Etude critique de l'hypophosphatémie pour l'étude génétique du  
rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial.  
Arch. Franç. Pédiat. 1972, 29 : 1059-1068
  
- 21 - BRICKMAN A.S., COBURN J.W. and NORMAN A.W.  
Action of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a potent kidney produced  
metabolite of vitamin  $D_3$ , in uremic man.  
N. Engl. J. Med. 1972, 287 : 891-894
  
- 22 - BRICKMAN A.S., COBURN J.W., KWOKAWA K., BETHUNE J.E.,  
HARRISON H.E. and NORMAN A.W.  
Action of 1,25 dihydroxycholecalciferol in patients with hypo-  
phosphatemic vitamin D resistant rickets.  
N. Engl. J. Med. 1973, 289 : 495-498
  
- 23 - BRICKMAN A.S., JOWSEY J., SHERRARD D.J., FRIEDMAN G., SINGER F.R.  
BAYLINK D.J., MALONEY N., MASSRY S.G. and NORMAN A.W.  
Therapy with 1,25 dihydroxyvitamin  $D_3$  in the management of renal  
osteodystrophy.  
in Vitamin D, Biochemical, chemical and clinical aspects rela-  
ted to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977, pp. 241-247



- 24 - BROOKS M.H., NORMAN H.B., LOVE L., STERN P.H., ERFEI E.,  
QUEENER S.F., HAMSTRA A.J. and DELUCA H.F.  
Vitamin D dependant rickets type II. Resistance of target  
organs to 1,25 dihydroxyvitamin D.  
N. Engl. J. Med. 1978, 298 : 996-999
  
- 25 - BRUMBAUGH P.F., HAUSSLER D.H., BRESSLER R. and HAUSSLER M.R.  
Radio receptor assay for 1-alpha,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Science 1974, 183 : 1089-1091
  
- 26 - BRUMBAUGH P.F. and HAUSSLER M.R.  
1 alpha,25 dihydroxycholecalciferol receptors intestine. Tempe-  
rature dependant transfer of the hormone to chromatin via a  
specific cytosol receptor.  
J. Biol. Chem. 1974, 249 : 1258-1262
  
- 27 - BRUMBAUGH P.F., HUGUES M.R. and HAUSSLER M.R.  
Cytoplasmic and nuclear binding components for 1 alpha 25 dihy-  
droxyvitamin D in chick parathyroid glands.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1975, 72 : 4871-4875
  
- 28 - BRUNETTE M.G., CHAN M., FERRIERE C. and ROBERTS K.D.  
Site of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> synthesis in the kidney  
Mac Millan Journals Ltd. 1978, 276 : 287-289
  
- 29 - CARE A.H., BATES R.F.L., PICKARD D.W., PEACOK M., TENLINSON S.,  
O'RIODAN J.L.H., MAWER E.B., TAYLOR C.M., DELUCA H.F. and  
NORMAN A.W.  
The effects of vitamin D metabolites and their analogues on  
the secretion of parathyroid hormone.  
Calcif. Tissue Res. 1976, 21 suppl. : 142-146
  
- 30 - CARLSSON A.  
Tracer experiments on the effects of vitamin D on the skeletal  
metabolism of calcium and phosphorus.  
Acta Physiol. Scand. 1952, 26 : 212-220
  
- 31 - CHERTOW B.S., BAYLINK D.J., WERGEDEL J.E., SU M.H.H. and  
NORMAN A.W.  
Decrease in serum immuno-reactive parathyroid hormone in rats  
and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1,25 dihydro-  
xycholecalciferol.  
J. Clin. Invest. 1975, 56 : 668-678



- 32 - CHRISTAKOS S. and NORMAN A.W.  
Vitamin D<sub>3</sub> induced calcium binding protein in bone tissue.  
Science 1978, 202 : 70-71
- 33 - COHANIM M., DELUCA H.F. and YENDT E.R.  
Effects of prolonged treatment with 25 hydroxycholecalciferol  
in hypophosphatemic (vitamin D refractory) rickets and osteo-  
malacia.  
Hopkins Med. J. 1972, 131 : 118-132
- 34 - CORRADINO R.A.  
Embryonic chick intestine in organ culture, a unique system  
for the study of the intestinal calcium absorption mechanism.  
J. Cell. Biol. 1973, 58 : 64-78
- 35 - COUSINS R.J., DELUCA H.F., SUDA T., CHEN T. and TANAKA Y.  
Metabolism and subcellular location of 25 hydroxycholecalci-  
ferol in intestinal mucosa.  
Biochemistry 1970, 9 : 1453-1459
- 36 - COWOL M.T., DUMOUTIER M.F., ULMANN A., and WITMER G.  
Nuclear binding of 24,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> and its effects on DNA  
polymerase activities in cultured chondrocytes.  
Proceedings of the 4th Workshop on vitamin D, Berlin, 1979  
18-22 in press.
- 37 - CROUZET J., CAMUS J.P., GATTI J.M., DESCAMPS H. et  
BERANECK L.  
Ostéomalacie hypophosphorémique et hémangiopericytome de la  
voute du crane.  
Publication faite à la Société Française de Rhumatologie,  
Séance du 16 Janvier 1980
- 38 - DELUCA H.F. and SCHNOES H.K.  
Metabolism and mechanism of action of vitamin D  
Annu. Rev. Biochem. 1976, 45 : 631-666
- 39 - DELUCA H.F.  
Vitamin D endocrinology  
Annals of internal Medecine 1976, 85 : 367-377



- 40 - DELUCA H.F.  
Recent advances in our understanding of the metabolism of  
vitamine D ant its regulation.  
Clin. Endocrinol. 1976, 5 suppl. : 97s-108s
- 41 - DELUCA H.F.  
Vitamin D metabolism and function.  
Arch. Intern. Med. 1978, 138 : 836-847
- 42 - DENT C.E. et FRIEDMAN M.  
Hypophosphataemia osteomalacia with complete recovery.  
Brit. Med. J. 1964, 1 : 1676-1679
- 43 - DENT C.E. and STAMP T.C.B.  
Hypophosphatemic osteomalacia presenting in adults.  
Quart. J. Med. 1971, 40 : 303-329
- 44 - DOKOH S., MORITA R., FUKUNAGA M., YAMAMOTO I., MUYAJI A.  
and TOREZUKA K.  
The measurement of various vitamin D derivatives in plasma  
usiney high pressure liquid chromatography.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 239-242
- 45 - DREZNER M.K. and FEINGLOS M.N.  
Ostéomalacia due to 1 alpha, 25 dihydroxycholecalciferol de-  
ficiency. Association with a giant cell tumor of bone.  
J. Clin. Invest. 1977, 60 : 1046-1053
- 46 - DREZNER M.K., LYLES K.W., HAUSSLER M.R, and HARRELSON J.M.  
The role of 1,25 dihydroxyvitamin D in the pathogénésis and  
treatment of X linked hypophosphatemic rickets.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 1169
- 47 - DWICKE T. and ULMANN A.  
Osteodystrophie rénale. Rôle de la vitamine D et de l'hormone  
parathyroïdienne.  
Nouvelle Presse Médicale 1979, 8 : 1901-1903



- 48 - EARP S.H., ROBERT A.B., NEY R.L., HILLEI J., GITELMAN H.J.,  
RICHMAN R. and DELUCA H.F.  
Effects of 25 hydroxycholecalciferol in patients with familial  
hypophosphatemia and resistant rickets.  
N. Engl. J. Med. 1970, 283 : 627-630
- 49 - EASTWOOD J.B., PHILIPPS M.E., De WARDENER H.E., BORDIER Ph.,  
MARIE P., ARNAUD C.D. and NORMAN A.W.  
Biochemical and histological effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol in the osteomalacia of chronic renal failure.  
in Vitamin D and problems related ot uremic bone disease.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1975, pp. 595-601
- 50 - EICHER E.M., SOUTHARD J.L., SCRIVER C.R. and GLORIEUX F.H.  
Hypophosphataemia : mouse model for human familial hypophosphatemic (vitamin D resistant rickets).  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1976, 73 : 4667-4671
- 51 - EISMAN J.A., HAMSTRA A.J., KREAMN B.E. and DELUCA H.F.  
A sensitive precise and convenient method for determination  
of 1,25 dihydroxyvitamin D in human plasma.  
Arch. Biochem. Biophys. 1976, 176 : 235-243
- 52 - ENGELFELDT B., ZETTERSTROM R. and WINBERG J.  
Primary vitamin D resistant rickets III. Biophysical studies  
of skeletal tissue.  
J. Bone Jt. Surg. 1956, 38 : 1323-1329
- 53 - FANCONI A. and DENT C.E.  
Hypophosphatämische Osteomalazie mit beginn in der adoleszenz  
Helv. Paediat. Acta 1971, 26 : 535-549
- 54 - FANCONI A., FISCHER J.A. and PRADER A.  
Serum parathyroid hormone concentrations in hypophosphataemic  
vitamin D resistant rickets.  
Helvt. Paediat. Acta 1974, 29 : 187-194
- 55 - FISHER J.A., BINWANGER U., FANCONI A.  
Serum parathyroid hormone concentration in vitamin D deficient  
rickets of infancy. Effects of intraveinuous calcium and vitamin D.  
Hormone and metabolic research 1973, 5 : 381-385



- 56 - FRAME B. and PARFITT A.M.  
Vitamin D dependent bone disease : long term responses to vitamin D. Analogs and effect on tetracycline based bone dynamics in Vitamine D : Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977, pp. 373-375
- 57 - FRASER D., KOOH S.W. and SCRIVER C.R.  
Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency.  
Pediat. Res. 1967, 1 : 425-435
- 58 - FRASER D.R. and KODICEK E.  
Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite.  
Nature, 1970, 228 : 764-766
- 59 - FRASER D., KOOH S.W., KING H.P., HOLICK M.F., TANAKA Y. and DELUCA H.F.  
Pathogenesis of hereditary vitamin D dependent rickets.  
An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 alpha 25 dihydroxyvitamin D.  
N. Engl. J. Med. 1973, 289 : 817-822
- 60 - FRASER D., KOOH S.W. and SCRIVER C.R.  
Vitamin D resistant rickets. Pathophysiology of the various syndromes.  
in Vitamin D, biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977, pp. 771-780
- 61 - GARABEDIAN M., HOLICK M.F., DELUCA H.F. and BOYLE I.T.  
Control of 25 hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1972, 69 : 1673-1676
- 62 - GARABEDIAN M., TANAKA Y., HOLICK M.F. and DELUCA H.F.  
Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilisation to 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in thyroparathyroidectomized rats.  
Endocrinology 1974, 94 : 1022-1027



63 - GERBEAUX-BALSAN S.

L'absorption intestinale du phosphore dans le rachitisme vitamino résistant hypophosphatémique héréditaire. Effet de fortes surcharges de phosphore et des régimes très pauvres en calcium.  
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1965, 10 : 65-72

64 - GLORIEUX F. and SCRIVER C.R.

Loss of a parathormone sensitive component of phosphate transport in X linked hypophosphatemia.  
Science 1972, 175 : 997-1000

65 - GLORIEUX F.H., SCRIVER C.R., READE T.M., GOLDMAN H.Y. and ROSEBORAUGH A.

Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X linked hypophosphatemia.  
N. Engl. J. Med. 1972, 287 : 481-487

66 - GLORIEUX F.H., HOLICK M.F., SCRIVER C.R. and DELUCA H.F.

X linked hypophosphataemic rickets : inadequate therapeutic response to 1,25 dihydroxycholecalciferol.  
Lancet 1973, 11 : 287-289

67 - GLORIEUX F.H., BORDIER J.P., MARIE P., TRAVERS R., DELVIN E.E. and PETTIFOR J.M.

The response of bone to oral phosphate salts (Pi), ergocalciferol (D<sub>2</sub>) and/or 1alpha25 dihydroxycholecalciferol (1.25 DHCC) in familial hypophosphatemia (F.H.)  
in Vitamine D, basic research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 pp. 1163-1165

68 - GUILLEMANT S., KREMER R., EURIN J. and GUILLEMANT J.

Radiocompetitive protein binding assays for 25 hydroxyvitamin D, 24,25 dihydroxyvitamin D in human serum.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 247-250

69 - GUNTHER L., COHN E.T., COHN W.E. and GREENBERG D.M.

Metabolism of bone salts in resistant rickets. Report of a case with balance and radioactive tracer studies.  
Am. J. Dis. Child. 1943, 66 : 517-522



- 70 - HADDAD J.G. and CHYU K.J.  
Competitive protein binding radioassay for 25 hydrochole-  
calciferol.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971, 33 : 992-995
- 71 - HADDAD J.G., CHYU K.J., HAHN T.J., and STAMP T.C.B.  
Serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D in sex linked hy-  
pophosphatemic vitamin D resistant rickets.  
J. Lab. Clin. Med. 1973, 81 : 22-27
- 72 - HADDAD J.G. and STAMP T.C.B.  
Circulating 25 hydroxyvitamin D in man.  
Am. J. Med. 1974, 57 : 57-62
- 73 - HAHN T.J., SCHARP C.R., HALSTEAD L.R., HADDAD J.G., KARL D.M.  
and AVIOLI L.V.  
Parathyroid hormone status and renal responsiveness in familial  
hypophosphatemic rickets.  
J. Clin. Endocr. 1975, 41 : 926-937
- 74 - HAMILTON R., HARRISON J., FRASER D., RADDE I., MORECKI R.  
and PAUNIER L.  
The small intestine in vitamin D dependent rickets.  
Pediatrics 1970, 45 : 364-373
- 75 - HARRISON H.C., HARRISON H.E. and PARK E.A.  
Vitamin D and citrate metabolism effect of vitamin D in rats  
fed diets adequate in both calcium and phosphorus.  
Am. J. Physiol. 1958, 192 : 432-436
- 76 - HARRIS C.A., SUTTON R.A.L. and SCELEY J.F.  
Effects of  $1,25\text{ (OH)}_2$  vitamin  $\text{D}_3$  on renal electrolyte handling  
in the vitamin D deficient rat : dissociation of calcium and  
sodium excretion.  
Clin. Res. 1976, 24 : 685 A
- 77 - HAUSSLER M.R., BOYCE D.W., LITTLEDIKE E.T. and RASMUSSEN T.  
A rapidly acting metabolite of vitamin  $\text{D}_3$   
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1971, 68 : 177-181



- 78 - HAUSSLER M.R.  
Vitamin D : mode of action and biomedical applications.  
Nutr. Rev. 1974, 32 : 257-266
- 79 - HAUSSLER M.R. and Mc CAIN T.A.  
Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action.  
N. Engl. J. Med. 1977, 297 : 974-983  
: 1041-1050
- 80 - HAUSSLER M.R., HUGHES M.R., PIKE J.W. and Mc CAIN T.A.  
Radioligand and receptor assay for 1,25 dihydroxyvitamin D : biochemical, physiologic and clinical applications.  
In Vitamin D : Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977, pp. 473-482
- 81 - HAUSSLER M.R., HUGHES M.R., Mc CAIN T.A., ZERWEKH J.E., BRUMBAUGH P.F., JABIZ W. and WASSERMAN R.H.  
1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Mode of action in intestinal and parathyroid glands assay in humans and isolation of its glycoside from solanum malacoxylon.  
Calcif. Tissue Res. 1977, 22 suppl. : 1-18
- 82 - HAUSSLER M.R., DREZNER M.K., WESLEYPIKE J., CHANDLER J.S. and HAGAN L.A.  
Assay of 1,25 dihydroxyvitamin D and other active vitamin D metabolites in serum : application to animals and humans.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979, pp. 189-196
- 83 - HENDERSON R.G., LEDINGHAM J.G.G., OLIVER D.O., SMALL D.G., RUSSELL R.G.G., SMITH R., WALTON R.J., PRESTON C., WARNER G.T. and NORMAN A.W.  
Effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure.  
Lancet 1974, 1 : 379-384
- 84 - HENRY H.L., MIDGETT R.J. and NORMAN A.W.  
Regulation of 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 hydroxylase in vivo.  
J. Biol. Chem. 1974, 249 : 7584-7592



- 85 - HENRY H.L. and NORMAN A.W.  
Studies in the mechanisms of action of Calciferol VII localization of 1,25 dihydroxyvitamin D in chick parathyroid glands. Biochemical and Biophysical Research communications 1975, 62 : 781-788
- 86 - HENRY H.L.  
Regulation of the metabolism of 25 OH D<sub>3</sub> : 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> - parathyroid interactions.  
in Vitamin D, Biochemical, Chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977 : 125-133
- 87 - HILL L.E., MAWER E.B. and TAYLOR C.M.  
Determination of plasma levels of 1,25 dihydroxycholecalciferol in man.  
in Vitamin D and problems related to uremic bone disease.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1975 : 755-762
- 88 - HIRSCHMAN G.H., DELUCA H.F. and CHAN J.C.M.  
Hypophosphatemic vitaminD resistant rickets : metabolic balance studies in a child receiving 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, phosphate and ascorbic acid.  
Pediatrics 1978, 61 : 451-457
- 89 - HOLICK M.F., SCHNOES H.K. and DELUCA H.F.  
Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D<sub>3</sub> metabolically active in the intestine.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1971, 68 : 803-804
- 90 - HOLICK M.F., SCHNOES H.K. and DELUCA H.F.  
Isolation and identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine.  
Biochemistry 1971, 10 : 2799-2804
- 91 - HOLICK M.F., BAXTER L.A., SCHRAUGFROGEL P.K., TAVELA T.E. and DELUCA H.F.  
Metabolism and biological activity of 24,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chick.  
J. Biol. Chem. 1976, 251 : 397-402



- 92 - HOLICK M.F., HOLICK S.A., Mc NEILL S.M., RICHTAND N., CLARK M.B. and POTTS J.T.  
The photobiochemistry in vitamin D<sub>3</sub> in vivo in the skin.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 173-176
- 93 - HORST R.L., SHEPARD R.M., JORGENSEN N.A. and DELUCA H.F.  
Assays for vitamin D and its metabolites.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 213-220
- 94 - HUGHES M.R., BRUMBAUGH P.H., HAUSSLER M.R., WERGEDAL J.E. and BAYLINK D.J.  
Regulation of serum 1alpha25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by calcium and phosphate in the rat.  
Science 1975, 190 : 578-580
- 95 - HUGHES M.R., Mc CAIN T.A., CHANG S.Y. and HAUSSLER M.R.  
Presence of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> glycoside in the calcinogenic plant cestrurn diurnum.  
Nature 1977, 268 : 347-349
- 96 - IVEY J.L., MOREY E.R., LIU C.C., RADER J.I. and BAYLINK D.J.  
Effects of vitamin D and its metabolites on bone.  
in Vitamin D, Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977 : 349-357
- 97 - KANIS J.A., CUNDY T., DOUGLAS D., ANDRADE A., HEYNEN G., SMITH R. and RUSSELL R.G.G.  
Contraversis concerning the action of 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> and 24,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> in man.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1077-1083
- 98 - KOBAYASHI T., OKANO T., MIZUNO K., MATSUYAMA N., NABUHARA N. TAKADA K. and TAKAO T.  
Identification of in vivo generated previtamin D<sub>3</sub>, vitamin D<sub>3</sub> and hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the vitamin D deficient rats irradiated by ultraviolet light.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 159-162



- 99 - KOEPP S.  
Treatment of hereditary hypophosphataemic rickets.  
Arch. Dis. Child. 1976, 51 : 988-993
- 100 - KRIMPIEN B. et KLIMPEL F.  
Influence of  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  on bone surface lining cells and on cartilage mineralisation in vitro. Ultra-structural studies.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 359-362
- 101 - KROHN H.P., BRANDIS M., BRODEHL J. und OFFNER G.  
Tubulärer phosphat Transport bei der Vitamin D resistenten Rachitis.  
Mschr. Kinderheilk 1974, 122 : 583-585
- 102 - KROHN H.P., BRANDIS M., BRODEHL J. und OFFNER G.  
Vitamin D resistente Rachisits : Ergebnis einer Zwölfmonatigen Kombinierten Behandlung mit Vitamin D and Phosphat.  
Mschr. Kinderheilk 1976, 124 : 417-419
- 103 - KRUSE R.  
Osteopathien bei antiepileptischer Langzeit Therapie.  
Monatsschr. Kinderheilk 1968, 116 : 378-381
- 104 - LARKINS R.G., Mc AULEY S.J. and Mc INTYRE I.  
Inhibitors of protein and RNA synthesis and  $1,25$  dihydroxy-calciferol formation in vitro.  
Mol. Cell. Endocrinol. 1975, 2 : 193-202
- 105 - LAWSON D.E.M., WILSON P.W. and KODICEK E.  
Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1 in chick intestinal nuclei.  
Biochem. J. 1969, 115 : 269-277
- 106 - LEJEUNE E., BOUVIER M., VAUZELLE J.L., DEPLANTE J.P., DAVID L. LLORCA G. et ANDRE-FOUËT E.  
L'ostéomalacie des tumeurs mésenchymateuses. A propos d'une nouvelle observation.  
Revue du Rhumatisme 1979, 46 : 187-193
- 107 - LUKERT B.P., STANBURY S.W. and MAWER E.B.  
Vitamin D and intestinal transport of calcium : effects of prednisolone.  
Endocrinol. 1973, 93 : 718-722



- 108 - MANIS J. and NORMAN A.I.  
Vitamin D resistant rickets and 25 hydroxycholecalciferol.  
Brit. Med. J. 1975, 2 : 478-479
- 109 - MARX S.J., SPIEGEL A.M., BROWN E.M., GARDNER D.G., DOWNS R.W.,  
ATTIE M., HAMSTRA A.J. and DELUCA H.F.  
A familial syndrome of decrease in sensitivity to 1,25 dihydroxyvitamin D.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 47 : 1303-1310
- 110 - MASON R.S., LISSNER D., REEK C. and POSEN S.  
Assay of 1,25 and 24,25 dihydroxycholecalciferol in human serum,  
some technical considerations.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 243-246
- 111 - Mc CANCE R.A.  
Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to  
a raised resistance to vitamin D acquired about the age of  
15 years.  
J. Med. (N.S.) 1947, 16 : 33-46
- 112 - MENKING M. and SOTOS J.F.  
Effect of administration of oral neural phosphate in hypophosphatemic rickets.  
Journal of Pediatrics 1969, 75 : 1001-1007
- 113 - MEUNIER P., EDOUARD C., COURPRON P. and TOUSSAINT F.  
Morphometric analyses of osteoid in iliac trabecular bone. Methodology - Dynamical significance of the osteoid parameters.  
in Vitamin D and problems related to uremic bone disease.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1975 : 149-155
- 114 - MEUNIER P.J., EDOUARD C., ARLOT M., LEJEUNE E., ALEXANDRE C.  
and LEROY G.  
Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D on bone mineralization.  
Molecular Endocrinology 1979, Mac Intyre I and Szelke M.  
Elsevier North Holland, Amsterdam, 283-292



- 115 - MORRISSEY R.L. and RATH D.E.  
Purification of human renal calcium binding protein from necropsy specimens.  
Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 1974, 145 : 699-703
- 116 - NORRDIN R.W., de BARROS C.S.L., QUEILLE M.L., CARRE M. and MIRAVET L.  
Acute effects of solanum malacoxylon on bone formation rates in growing rats.  
Calcif. Tissue Int. 1979, 28 : 239-243
- 117 - NORTMAN D.F., COBURN J.W., BRAUTBAR N., SHERRARD D.J., HAUSSLER M.R., SINGER F.R., BRICKMAN A.S. and BARTON R.T.  
Treatment of mesenchymal tumor associated osteomalacia (M.T.A.O.) with 1,25 dihydroxycholecalciferol : report of a case.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1167-1168
- 118 - O'DOHERTY D.L., EICHER E.M. and DELUCA H.F.  
Lack of effect of vitamin D and its metabolites on intestinal phosphate transport in familial hypophosphatemia of mice.  
Endocrinology 1977, 101 : 1325-1330
- 119 - OFFERMANN G., DELLING G. and HAUSSLER M.R.  
1,25 dihydroxycholecalciferol in hypophosphataemic osteomalacia presenting in adults.  
Acta endocrinologica 1978, 88 : 408-416
- 120 - OLDHAM S.B., FISHER J.A., SHEN L.H. and ARNAUD C.D.  
Isolation and properties of a calcium binding protein from porcine parathyroid glands.  
Biochemistry 1974, 13 : 4790-4796
- 121 - OLSON E.B., KNUTSON J.C., BHATTACHARYYA M.H. and DELUCA H.F.  
The effects of hepatectomy on the synthesis of 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
J. Clin. Invest. 1976, 57 : 1213-1220
- 122 - O'RIORDAN J.L.H., CLEMENS T.L., HENDY G.N., FRAHER L.J., SANDLER L.M. and PAPAPOULOS S.E.  
Radio immunoassay for circulating 1,25 and 25,26 dihydroxycholecalciferols in man.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 221-227



- 123 - ORNOY A.  
24,25 dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation.  
Mac Millan Journals Ltd 1978, 276 : 517-519
- 124 - PAK C.Y.C., DELUCA H.F., BARTTER F.C., HENNEMAN D.H., RARITAN N. FRAME B., SIMOPOULOS A. and DELEA C.S.  
Treatment of vitamin D-resistant rickets with 25 hydroxycholecalciferol.  
Arch. Intern. Med. 1972, 129 : 894-899
- 125 - PEACOCK M., TAYLOR G.A. and BROWN W.B.  
Measurement of plasma 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D by protein binding assay and radio-immunoassay.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 179-182
- 126 - PEACOCK M., HEYBURN P.J., AARON J.E., TAYLOR G.A., BROWN W.B. and SPEED R.  
Osteomalacia treated with 1alpha hydroxy or 1,25 dihydroxy-vitamin D  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1147-1183
- 127 - PEQUERIAU M.  
Contribution à l'étude du rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel hypocalcémique (A propos de deux observations personnelles. Revue de la littérature)  
Thèse Médecine Lyon n° 91, 1971
- 128 - PONCHON G. and DELUCA H.F.  
The role of the liver in the metabolism of vitamin D.  
J. Clin. Invest. 1969, 48 : 1273-1279
- 129 - PRADER A., ILLIG R., und UEHLINGERE M.  
Rachitis infolge Knochentumors.  
Helv. Pediat. Acta 1959, 14 : 554-562
- 130 - PRADER A., ILLIG R. und HEIFLI E.  
Eine besondere Form der primären Vitamin D resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal dominant em Erbgang : die hereditäre Pseudomangel Rachitis.  
Helv. Pediat. Acta 1961, 16 : 452-468



- 131 - PUSCHETT J.B., BECK W.S. and JELCNEK A.  
Parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Synergistic and antagonistic effects on renal phosphate transport.  
Science 1975, 190 : 473-475
- 132 - QUEILLE M.L., MIRAVET L., BORDIER P. and REDEL J.  
The action of vitamin D metabolites (25 OH D<sub>3</sub>, 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, 24,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, 25,26 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> on vitamin D deficient rats.  
Biomedecine 1978, 28 : 237-242
- 133 - RAITZ L.G., TRUMMEL C.L., HOLICK M.F. and DELUCCA H.F.  
1,25 dihydroxycholecalciferol : a potent stimulator of bone reception in tissue culture.  
Science 1972, 175 : 768-769
- 134 - RASMUSSEN H., DELUCA H.F., ARNAUD C., HAWKER C. and Von STEDINGK M.  
The relationship between vitamin D and parathyroid hormone  
J. Clin. Invest. 1963, 42 : 1940-1946
- 135 - REITZ R.E. and WEINSTEIN R.L.  
Parathyroid hormone secretion in familial vitamin D resistant rickets.  
N. Engl. J. Med. 1973, 289 : 941-945
- 136 - RENIER J.C., BOASSON M., BERNOT M. et BASLE M.  
Ostéomalacie vitaminorésistante par défaut d'hydroxylation hépatique de la vitamine D ; pseudo-hypoparathyroïdisme secondaire réversible par administration de calcium.  
Sem. Hôp. Paris 1977, 53 : 1523-1529
- 137 - REY J. et FREZAL J.  
Pathogénie du rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial.  
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1966, 11 : 771-776
- 138 - REYNOLDS J.J., HOLICK M.F. and DELUCA H.F.  
The role of vitamin D metabolites in bone resorption.  
Calcif. Tissue Res. 1973, 12 : 295-301



- 139 - REYNOLDS J.J., PAVLOVITCH H. and BALSAN S.  
1,25 dihydroxycholecalciferol increases bone resorption in  
thyroparathyroidectomized mice.  
Calcif. Tissue Res. 1976, 21 : 207-212
- 140 - ROSEN J.F., et FINBERG L.  
Vitamin D dependent rickets; actions of parathyroid hormone and  
25 hydroxycholecalciferol.  
Pediat. Res. 1972, 6 : 552-562
- 141 - ROYER P., LESTRADET H., FREDERICH A. et DARTOIS A.M.  
Les rachitismes vitaminorésistants hypophosphatémiques idiopa-  
thiques de l'enfant (Essai de dissociation de deux maladies dif-  
férentes par l'étude clinique, radiologique, biologique et géné-  
tique).  
Arch. Franç. Pediat. 1961, 18 : 41-64
- 142 - RUSSELL R.G.G., SMITH R., PRESTON C., WALTON R., WOODS C.G.,  
HENDERSON R.G. and NORMAN A.W.  
The effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol on renal tubular  
réabsorption of phosphate, intestinal absorption of calcium  
and bone histology in hypophosphataemic renal tubular rickets.  
Clin. Sc. Mol. Med. 1975, 48 : 177-186
- 143 - RUSSELL R.G.G. , DOUGLAS D.L., CUNDY T. and KANIS J.A.  
Clinical uses of 1,25 dihydroxycholecalciferol.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1099-1106
- 144 - SCHAEFER P.C. and GOLDSMITH P.S.  
Radio-immunoassay of vitamin D metabolites.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 205-212
- 145 - SCRIVER C.R.  
Familial hypophosphatemia : the dilemma of treatment.  
N. Engl. J. Med. 1973, 6 : 531-532
- 146 - SCRIVER C.R., TERESA M., READE R.N., DELUCA H.F., HAMSTRA A.  
Serum 1,25 dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in  
patients with hereditary rickets or bone disease.  
N. Engl. J. Med. 1978, 299 : 976-979



- 147 - SEBERT J.L., FOURNIER A., GUERIS J., MARIE P., COEVOET B.,  
de FREMONT J.F., LAMBREY G. et KUNTZ D.  
Osteodystrophie rénale, acquisitions physiologiques récentes.  
La nouvelle Presse Médicale 1977, 6 : 3419-3424
- 148 - SEMMLER E.J., HOLICK M.F., SCHNOES H.K. and DELUCA H.F.  
The synthesis of 1 $\alpha$ ,25 dihydroxycholecalciferol, a metabo-  
lically active form of vitamin D<sub>3</sub>.  
Tetrahedron Lett. 1972, 40 : 4147-4150
- 149 - Solanum Malacoxylon  
Travaux cités dans Nouvelle Presse Médicale 1978, 7 : 1941-  
1943
- 150 - SPANOS E., COLSTON K.W., EVANS I.M.A.  
Effect of prolactin in vitamin D metabolism.  
Mol. Cell. Endocrinol. 1976, 5 : 163-167
- 151 - SPENCER R., CHARMAN M., EMTAGE J.S. and LAWSON D.E.  
Production and properties of vitamin D induced m RNA for  
chick calcium binding protein.  
Eur. J. Biochem. 1976, 71 : 738-743
- 152 - STAMP T.C.B., PERRY W., Mac ARTHUR S. and JENKINS M.V.  
Treatment of privational late rickets and osteomalacia with  
vitamin D.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1153-1162
- 153 - STANBURY S.W. and MAWER E.B.  
Some forms of vitamin D resistant rickets and osteomalacia  
( a pseudovitamin D deficiency or vitamin D dependent rickets).  
in Vitamin D, Ed. LAWSON D.E.M.  
Academic Press London New York, San Francisco 1978 : 353-355
- 154 - STEEL T.H., ENGLE J.E., TANAKA Y., LORENC R.S., DUDGEON K.L.  
and DELUCA H.F.  
Phosphatemic action of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Am. J. Physiol. 1975, 229 : 489-495



- 155 - STERN P.H., PHILLIPS T.E. and LUCAS S.V.  
Bone organ culture bioassay for determination of  $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$  vitamin D.  
in Vitamin D, Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977 : 531-540
- 156 - STICKLER G.B.  
Familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets, the neonatal period and infancy.  
Acta Paediat. Scand. 1969, 58 : 213-219
- 157 - STICKLER G.B., BEABOUT J.W., and RIGGS L.B.  
Vitamin D resistant rickets : clinical experience with 41 typical familial hypophosphatemic patients and 2 atypical non familial cases.  
Mayo Clin. Proc. 1970, 45 : 197-218
- 158 - SUTTON R.A.L., HARRIS C.A., WONG N.L.M. and DIRKS J.H.  
Effects of vitamin D on renal tubular calcium transport.  
in Vitamin D, Biochemical, chemical, clinical aspects related to calcium metabolism.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1977 : 451-453
- 159 - SWANN G.F.  
General softening of bone due metabolic causes. Pathogenesis of bone lesions in neurofibromatosis.  
Brit. J. Radiol. 1954, 27 : 623-629
- 160 - TANAKA Y. and DELUCA H.F.  
Bone mineral mobilization activity of  $1,25$  dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D.  
Arch. Biochem. Biophys. 1971, 146 : 574-578
- 161 - TANAKA Y., and DELUCA H.F.  
Stimulation of  $24,25$  dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  production by  $1,25$  dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ .  
Science 1974, 183 : 1198-1200



- 162 - TANAKA Y., CASTILLO L. and DELUCA H.F.  
Control of renal vitamin D hydroxylases in birds by sex hormones.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1976, 73 : 2701-2705
- 163 - TAYLOR C.M.  
24,25 dihydroxyvitamin D in human serum.  
in Vitamin D, Basic research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 197-203
- 164 - TENENHOUSE H.S., SCRIVER C.F. and DELUCA H.F.  
X linked hypophosphatemia is a disorder of phosphate transport in the renal brush border membrane in the hypophosphatemic (Hyp) mouse. Why is serum 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> low in the human homologue ?  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 925-928
- 165 - TSAI H.C. and NORMAN A.W.  
Studies on the mode of action of calciferol VI : effect of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on RNA synthesis in the intestinal mucosa.  
Biophys. Res. Commun 1973, 54 : 622-627
- 166 - WALLING M.N., KIMBERG D.V., LLOYD W., WELLS H., PROSCAL D.A. and NORMAN A.W.  
Solanum glaucophyllum (malacoxylon) : an apparent source of a water soluble fonctionnal and structural analogue of 1alpha 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
in Vitamin D and problems related to uremic bone disease.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1975 : 717-723
- 167 - WASSERMAN Rh., CORRADINO R.A. and FULLMER C.S.  
Some aspects of vitamin D action ; calcium absorption and vitamin D dependant calcium binding protein.  
Vitam. Horm. 1974, 32 : 299-324
- 168 - WASSERMAN R.H., HENION J.D., HAUSSLER M.R. and Mc CAIN T.A.  
Calciogenic factor in solanum malacoxylon : evidence that it is 1-25 dihydroxyvitamin D glycoside.  
Science 1976, 194: 853-855



- 169 - WILLS M.R., AHMED K.Y., SKINNER R.K. and VARGHESE Z.  
Adult presenting primary hypophosphataemic osteomalacia ;  
effects of treatment with 1,25 dihydroxycholecalciferol.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application.  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 851-853
- 170 - WYMAN A.L., PARADINAS F.J., and DALY J.R.  
Hypophosphataemic osteomalacia associated with a malignant  
tumour of the tibia : report of a case.  
J. Clin. Path. 1977, 30 : 328-335
- 171 - ZERWEKH J.E., BRUMBAUGH P.F., HAUSSLER D.H., CORK D.J.  
and HAUSSLER M.R.  
1alpha hydroxyvitamin D<sub>3</sub> : an analog of vitamin D which appa-  
rently acts by metabolism to 1alpha25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Biochemistry 1974, 13 : 4097-4102
- 172 - ZERWEKH J.E., LINDELL T.J., and HAUSSLER M.R.  
Increased intestinal chromatin template activity : influence  
of 1 alpha 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and hormone receptors comple-  
xes.  
J. Biol. Chem. 1976, 251 : 2388-2394
- 173 - ZERWEKH J.E. and PAK C.Y.C.  
Vitamin D dependent rickets : a case of target organ resistance  
to 1 alpha 25 dihydroxyvitamin D and impaired vitamin D - 25  
hydroxylase.  
in Vitamin D, Basic Research and its clinical application  
Walter de Gruyter, Berlin, 1979 : 1139-1142
- 174 - ZILE M., BUNGE E.C., BARNES L., YAMADA S., SCHNOES H.K.  
and DELUCA H.F.  
Localization of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal nuclei  
in vivo.  
Arch. Biochem. Biophys. 1978, 186 : 15-24
- bis  
175 - ARNAUD C.D., TSAO H.S., and LITLEDIKE T. with the technical  
assistance of HESS J., LAAKSO K. and BISCHOFF J.  
Radio immuno assay of human parathyroid hormone in serum.  
J. Clin. Invest. 1971, 50 : 21-34



X. TABLE DES MATIERES .

---



RACHITISME VITAMINO-RESISTANT HYPOPHOSPHATEMIQUE  
 SENSIBLE AU 1-25 DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL  
 (à propos d'un cas observé à l'âge adulte)

|      |                                                                                                           |    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.   | INTRODUCTION                                                                                              | 3  |
| II.  | OBSERVATION PERSONNELLE                                                                                   | 5  |
| III. | RAPPEL HISTORIQUE                                                                                         | 27 |
| IV.  | RAPPEL DES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DE LA<br>VITAMINE D ET DE SES METABOLITES                             | 34 |
|      | A. Origine de la vitamine D                                                                               | 35 |
|      | B. Foie et Rein : principaux sites de<br>cette activation                                                 | 36 |
|      | C. Les formes circulantes                                                                                 | 40 |
|      | D. Méthodes de dosage des métabolites circulants                                                          | 40 |
|      | E. Dégradation de la vitamine D                                                                           | 42 |
|      | F. Les actions biologiques                                                                                | 42 |
|      | 1. Action sur l'intestin                                                                                  | 43 |
|      | 2. Action sur l'os                                                                                        | 45 |
|      | 3. Action sur le rein                                                                                     | 48 |
|      | 4. Action sur les parathyroïdes                                                                           | 51 |
|      | 5. Action sur le muscle                                                                                   | 52 |
|      | G. Régulation                                                                                             | 53 |
| V.   | ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DES<br>RACHITISMES VITAMINO-RESISTANTS DITS IDIOPATHIQUES | 57 |
|      | A. Traits communs aux rachitismes vitamino-<br>résistants "idiopathiques"                                 | 58 |



|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| B. Les différentes variétés de rachitismes<br>vitamino-résistants idiopathiques     | 62  |
| 1. Le rachitisme vitamino-résistant<br>hypophosphatémique héréditaire               |     |
| 2. Le rachitisme "pseudo carentiel" familial                                        |     |
| a) Forme classique : type 1                                                         |     |
| b) Forme résistante au 1-25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> : type 2               |     |
| c) Forme hypophosphorémique et normocalcique<br>de ROYER                            |     |
| 3. Le rachitisme vitamino-résistant idiopathique<br>à début tardif de Mc CANCE      |     |
| 4. Ostéomalacies des tumeurs mésoenchymateuses                                      |     |
| 5. Ostéomalacie hypophosphorémique vitamino-<br>résistante idiopathique de l'adulte |     |
| C. Situation nosologique de notre observation                                       | 71  |
| VI. ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE                                             | 78  |
| A. R V R hypophosphatémique familial                                                | 79  |
| B. Rachitisme "pseudo carentiel" familial                                           | 83  |
| C. R V R idiopathique à début tardif de Mc CANCE                                    | 85  |
| D. Ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses                                       | 85  |
| E. Ostéomalacie hypophosphorémique de l'adulte                                      | 86  |
| F. Critères de classification des R V R                                             | 87  |
| VII. APPROCHE THERAPEUTIQUE DES RACHITISMES ET<br>OSTEOMALACIES VITAMINO-RESISTANTS | 91  |
| A. Moyens thérapeutiques                                                            | 92  |
| B. Indications en fonction des données<br>physio-pathologiques                      | 96  |
| VIII. CONCLUSIONS                                                                   | 99  |
| IX. BIBLIOGRAPHIE                                                                   | 102 |
| X. TABLE DES MATIERES                                                               | 126 |









